

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Reducción de ruido de la imagen PET mediante análisis
multiresolución**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carlos Huerga Cabrerizo

Director

Eduardo Guibelalde del Castillo

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
MEMORIA DE TESIS DOCTORAL



**REDUCCION DE RUIDO DE LA IMAGEN PET MEDIANTE ANÁLISIS
MULTIRESOLUCION**

Presentada por: Carlos Huerga Cabrerizo

Director y tutor: Eduardo Guibelalde del Castillo

Madrid, 2019



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña. CARLOS HUERGA CABRERIZO

con número de DNI/NIE/Pasaporte 08949502H, estudiante en el Programa de Doctorado PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

REDUCCION DE RUIDO DE LA IMAGEN PET MEDIANTE ANÁLISIS MULTIRESOLUCION

y dirigida por: EDUARDO GUIBELALDE DEL CASTILLO

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 14 de mayo de 2019

**CARLOS
HUERGA
CABRERIZO -**
Fdo.: 08949502H

Firmado digitalmente
por CARLOS HUERGA
CABRERIZO -
08949502H
Fecha: 2019.05.14
19:21:31 +02'00'

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS
MEMORIA DE TESIS DOCTORAL



REDUCCION DE RUIDO DE LA IMAGEN PET MEDIANTE ANÁLISIS MULTIRESOLUCION

Memoria para optar al grado de doctor

Presentada por: Carlos Huerga Cabrerizo

Director y tutor: Eduardo Guibelalde del Castillo

Madrid, 2019

A Elena, Pablo y Alicia

Agradecimientos

Quiero agradecer esta tesis...

Al profesor Eduardo Guibelalde, mi director y tutor de la tesis, que me ha guiado y ayudado en todo el proceso y, sobre todo, ha evitado que me “dispersara”.

A todos los coautores de los artículos por sus críticas fundadas. En especial a Pablo Castro, con el que llevo años haciendo investigación divertida.

A mis compañeros del Servicio de Radiofísica y Radioprotección del Hospital La Paz. A Luis por los intercambios de opiniones, a Eva por incitarme a terminar y ayudarme a hacerlo, a Rafa porque lo que me enseña de MN y a Ismael porque él lo vale.

Al Hospital Universitario La Paz, donde nací y me permite, muchos, muchos, años después que trabaje aquí y use sus equipos. Al Servicio de Medicina Nuclear del hospital que siempre me ha facilitado todo. A Antonio Serrada y Marina Téllez, mis primeros jefes en el mundo de la Radiofísica.

Matthew *my English consultant* por adaptarse a mis prisas y urgencias poniendo todo de su parte para tenerlo a tiempo

A mis amigos mostoleños. Algunos, David B, Raúl, Iván, David R y Rodol (que me ayuda con la maquetación). Por lo que me he reído con ellos, que también creo que contribuye a que las cosas salgan. A Olmillos, que significa, amigos y serenidad.

A mi familia “política”, por sus ánimos y ayuda. A mi cuñada Alicia, mi segunda *English consultant*, que también ha tenido que aguantar mis prisas.

A mis padres, Pedro y Clemen, que me educaron en la constancia y el trabajo y a los que nunca hice caso, je,je. Sin su ayuda, casi todas las cosas serían imposibles. A mi hermano Mario, sin el que me tropezaría más veces de las que lo hago.

A mis chicos Pablo y Alicia, Alicia y Pablo. Porque lo son TODO.

A Elena, porque me das todo lo anterior y un infinito de cosas más, ¿por qué no vas tú en ningún artículo?

TESIS DOCTORAL EN FORMATO DE PUBLICACIONES

Esta memoria se presenta en formato de publicaciones, de acuerdo con el punto 3 del artículo 10 del Consejo de Gobierno de la Universidad Complutense de Madrid de 23 de abril de 2015 (BOUC 29/04/15) por el que se aprueba la normativa de doctorado y desarrolla el Real Decreto 99/2011 de 28 de enero (BOE 10/02/11) que regula los estudios de doctorado en la Universidad Complutense de Madrid. Dichas publicaciones recogen los resultados que han sido obtenidos en los diferentes trabajos de investigación desarrollados con el fin de alcanzar el objetivo fijado para la realización de la tesis.

Publicaciones incluidas en esta tesis

*Trabajo I: **Huerga C**, Castro P, Corredoira E, Coronado M, Delgado V, Guibelalde E. Denoising of PET images by context modelling using local neighbourhood correlation. Phys Med Biol. 2017 Jan 21;62(2):633-651. doi: 10.1088/1361-6560/62/2/633.*

*Trabajo II: **Carlos Huerga**, Luis Glaría, Pablo Castro, Luis Alejo, José Bayón , Eduardo Guibelalde. Segmentation improvement through denoising of PET images with 3D context modelling in wavelet domain. Physica Medica 53 (2018) 62–71. doi: 10.1016/j.ejmp.2018.08.008*

*Trabajo III: **Carlos Huerga**, Pablo Castro, Luis Alejo, Conchi Huertas, Carlos Ferrer, Alba Obesso and Eduardo Guibelalde. Easy blur estimation in PET images including motion corrupted edges. IOP Publishing Ltd Biomedical Physics & Engineering Express, Volume 5, Number 2.doi: 10.1088/2057-1976/aaf681*

Contenido

Lista de Figuras	11
Abreviaturas	13
1 Resumen/Abstract.....	15
2 Introducción	21
3 Objetivos	29
4 Material y métodos	31
4.1 Análisis Multiresolución y Transformada wavelet. Aspectos conceptuales	32
4.2 Reducción de ruido mediante wavelets	35
4.3 Descripción del Ruido en la imagen PET	37
4.4 Procedimiento de Reducción de Ruido Propuesto (trabajo I)	40
4.5 Utilidad del Procedimiento de Reducción de Ruido en tareas de segmentación (trabajo II).....	41
4.6 Medida del emborronamiento inducido por filtrado. Extensión al emborronamiento por movimiento (trabajo III).....	43
5 Resultados y Discusión integradora	45
6 Conclusiones.....	51
7 Bibliografía	53
8 Apéndice.....	59
9 Otras contribuciones relacionas con el tema.....	69
10 Trabajo I.....	71
11 Trabajo II.....	93
12 Trabajo III.....	105

Lista de Figuras

En el texto principal

Figura 1. Ejemplo del primer nivel descomposición mediante la transformada discreta wavelet en la base Daubechies-2. A la izquierda la imagen original (pasta de spaghetti cruzándose) de 512x512 píxeles. A la derecha la descomposición (*fotografía realizada por el autor*). Cada cuadrante tiene 256x256 píxeles.

Figura 2. Tres niveles de descomposición mediante transformada estacionaria wavelet para una imagen PET del maniquí IEC-NEMA.

Figura 3. A la izquierda se muestra un corte de una adquisición uniforme en un maniquí cilíndrico, en la imagen central se muestra la función de autocorrelación correspondiente en 2D, a la derecha un perfil de la función de autocorrelación 1-D normalizada.

En el apéndice

Figura A-1. Descomposición L^2 en subespacios anidados. Arriba Nivel 1 como suma de aproximación V_0 y detalle W_0 . Abajo Nivel 2 como suma del nivel 1 y detalle W_1 .

Figura A-2. Esquema de DWT (Transformada Discreta Wavelet).

Figura A-3. Esquema de aplicación de SWT en una imagen. Mediante la aplicación sucesiva de los filtros h (pasa-baja) y g (pasa-alta).

Figura A-4. A la izquierda Funciones escala y Wavelet de la base Daubechies-2 (db2) respectivamente para el primer nivel de descomposición con la base. A la derecha los filtros asociados.

Abreviaturas

Listado de abreviaturas utilizadas en el texto por orden alfabético. Se han utilizado los acrónimos que provienen del inglés porque están más difundidos en la literatura.

AAPM: American Association of Physicists in Medicine (Asociación Americana de Físicos en Medicina).

ACF: Autocorrelation Function (función de autocorrelación)

CT: Computed Tomography (tomografía computerizada)

DWT: Discrete Wavelet Transform (transformada wavelet discreta)

FBP: Filtered-Backprojection (retroproyección filtrada)

FDG: 18F-fluorodeoxiglucosa

FT: Fourier transform (transformada de Fourier)

FWHM: Full Width at Half Maximum (ancho a mitad de altura)

MAD: Median Absolute Deviation (desviación absoluta de la mediana)

ML-EM: Maximum Likelihood-Expectation Maximization

MRA: Multiresolution Analysis (análisis multiresolución)

MTF: Modulation Transfer Function (función de transferencia de modulación)

OSEM: Ordered-Subset Expectation Maximization

PET: Positron Emission Tomography (tomografía por emisión de positrones)

PSD: Power Spectrum Density (espectro de potencias del ruido)

PSF: Point Spread Function (función de dispersión de punto)

PVE: Partial Volume Effect (efecto de volumen parcial)

RC: Recovery Coefficient (coeficiente de recuperación)

RMI: Resonance Magnetic Image (imagen de resonancia magnética)

ROI: Region Of Interest (región de interés)

SNR: Signal to Noise Ratio (relación señal ruido)

SWT: Stationary Wavelet Transform (transformada wavelet estacionaria)

VST: Variance-Stabilizing Transformation (transformación para la estabilización de la varianza)

1 Resumen

La imagen obtenida mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET por sus siglas en inglés) juega un papel fundamental en el diagnóstico, estadificación (Delgado-Bolton et al 2003) y evaluación de la respuesta terapéutica. También ha demostrado su utilidad conduciendo las terapias de tratamiento, tanto asistiendo en el proceso de contorno de volúmenes de irradiación durante la planificación radioterápica, como en la identificación de tumores resistentes a las terapias y, con el advenimiento de la medicina personalizada, a través de la evaluación de la texturas de la misma.

Sin embargo su manejo presenta algunas dificultades debido a la baja relación señal-ruido y a que presenta bordes emborronados si se compara con imágenes de otras modalidades como la tomografía computerizada o la imagen por resonancia magnética. Por lo tanto, resulta necesario incorporar procedimientos de reducción de ruido previos, que produzcan una mejora en su valoración cualitativa y cuantitativa.

La principal limitación de las técnicas de reducción de ruido viene por la pérdida de resolución espacial que la suele acompañar. Este “suavizado” influye, entre otras cosas, en los valores de captación. Dada la importancia en el diagnóstico y la valoración cuantitativa de los valores de captación máximo y medio, el procedimiento de reducción de ruido debe ser capaz de mantener estos valores, evitando la pérdida de señal, que podría modificar el significado clínico.

Además, el ruido que se quiere eliminar o reducir presenta naturaleza no-Gaussiana que lo aparta de los modelos habituales. Se trata de ruido con correlación espacial y también en intensidad. Este tipo de ruido no es considerado por muchos de los procedimientos de filtrado aplicados a la imagen PET.

El propósito de esta tesis es el desarrollo, aplicación y evaluación de un procedimiento no lineal de reducción de ruido en la imagen de obtenida por Tomografía por Emisión de Positrones. Se ha utilizado un procedimiento basado en análisis multiresolución espacialmente adaptativo y que considera explícitamente las propiedades de las imágenes de esta modalidad clínica. Una ventaja importante del método que se describe es que realiza una estimación de ruido de la imagen, resultando una mejor adaptación al existente. Además no requiere optimización de parámetros.

La evaluación del procedimiento desarrollado se realiza en maniquí con insertos “calientes” considerando diferentes entornos radiactivos y también en imagen clínica con casi 50 pacientes con diferentes patologías. Del estudio en maniquí, se obtiene que el procedimiento descrito aumenta el contraste relativo cerca del 30% comparado con el filtrado habitual Gaussiano y con una mejor preservación de los valores de captación. En el peor escenario se tiene una pérdida del orden de 5% del valor de captación, muy inferior al filtrado habitual. En el entorno clínico se ha evaluado diferentes tejidos de interés (pulmón, hígado, mediastino) y tumor. La aplicación del procedimiento de reducción de ruido supone una ganancia en la relación señal-ruido del 50% ($p < 0.05$) en el caso del pulmón y en torno al 15% ($p < 0.05$) para el caso de hígado o mediastino. La ganancia del contraste relativo entre tejidos es muy superior a la del filtrado habitual con una reducción de los valores de captación de sólo 2.6% en promedio.

Como arriba ha sido señalado, la imagen PET resulta una poderosa ayuda en el contorno automático de lesiones tumorales. En esta memoria también se describe la influencia de introducir el filtro desarrollado dentro de los esquemas de contorno automático de lesiones. En este contexto, se compara con los filtrados habitualmente utilizados en este tipo de tareas. Se han considerado varias relaciones señal-fondo, niveles de ruido y volúmenes de interés, regulares e irregulares.

Este estudio muestra como la aplicación del método de filtrado no-lineal desarrollado refuerza los resultados de la segmentación, con un comportamiento estable en condiciones de bajo contraste y alto ruido. En los escenarios considerados, la aplicación del procedimiento de filtrado descrito supone una reducción de la tasa de error media del 29% para regiones irregulares frente a un 34% y un 37% del filtrado bilateral y de difusión anisotrópica, respectivamente. El bilateral y el filtro de difusión anisotrópica son filtros con buenas características de preservación de bordes y han sido utilizados dentro del proceso de segmentación, en las escasas ocasiones que es considerado este paso. El filtro más extendido es el Gaussiano, con un ancho a mitad de altura de 5mm; para este, se obtiene una tasa de error del 56 % en las situaciones consideradas.

En la comparación sobre las características de preservación de bordes de diferentes filtros, resulta de interés disponer de un procedimiento que permita la cuantificación objetiva. Esto será abordado en esta memoria, desarrollando una nueva herramienta que permite medir como de borrosa es una imagen clínica.

Este procedimiento es capaz de distinguir el emborronamiento inducido, tanto debido al proceso de filtrado como al movimiento. Es robusto a la selección de parámetros y puede ser aplicado a la imagen clínica. Además, del análisis de los datos colectados por ángulo, se puede obtener algún conocimiento de la dirección y magnitud del movimiento.

Abstract

The image obtained by Positron Emission Tomography (PET) has a fundamental role in diagnosis, staging and therapy response assessment. It has also demonstrated its usefulness guiding treatment therapies, both assisting in contouring irradiation volumes process, during radiotherapy planning, in the identification of tumors resistant to therapies and, with the introduction of the individualized medicine, through the evaluation of textures.

However, its use presents some difficulties due to the low signal-to-noise ratio and of blurred edges when comparing to images from other modalities such as computerized tomography or magnetic resonance imaging. Therefore, it is necessary to incorporate noise reduction procedures (*denoising*) that lead to an improvement in their qualitative and quantitative assessment.

The main limitation of the denoising techniques comes from the spatial resolution loss that usually accompanies it. Smoothing is influential, among other things, in the uptake values. Due to the importance in the diagnosis and quantitative assessment of the maximum and average uptake values, the noise reduction procedure must be able to maintain these values, avoiding signal loss, which could modify the clinical significance.

In addition, the noise that it is intended to be reduced has a non-Gaussian nature which separates it from the usual models, with spatial and intensity correlation. These noise properties of PET images are not considered by many filtering procedures.

The aim of this thesis is the development, application and evaluation of a non-linear procedure of noise reduction in the image obtained by Positron Emission Tomography. It is based on a spatially adaptive multiresolution analysis, which explicitly considers the image properties of this clinical modality. A major advantage of the proposed method is that, because it estimates the image noise, results in a better adaptation to the amount of existing noise in each case. In addition, parameter optimization procedures are not necessary.

The evaluation of the proposed method was carried out on a phantom, with "hot" inserts, considering different radioactive environments. Also, a clinical evaluation was performed with a broad sample of clinical images with various types of cancer pathologies. From the phantom study, the described procedure increases the relative

contrast by about 30% in comparison to the usual Gaussian filtering. In low signal-to-background scenarios, it shows a better preservation of the uptake values, with only an uptake loss on the order of 5% in the most extreme cases. In the clinical series, different tissues of interest (lung, liver, mediastinum) and tumor were evaluated. The SNR gain is about 50% ($p < 0.05$) compared to the usual processing for lung and around 15% ($p < 0.05$) for the case of the liver or mediastinum. The gain of relative contrast between tissues is much higher when compared to the usual filter and with a reduction of the uptake values of only 2.6% on average.

As noted above, the PET image is a powerful tool to assist in automatic lesions contouring. This report also describes the influence of introducing the developed filter, within the automatic contouring schemes for PET images. In this context, it is compared with the filters usually used in this task. Several signal-to-background ratios, noise levels and regular and irregular volumes have been considered.

This study shows how applying the proposed non-linear filtering method improves the result of segmentation. It was shown to be more stable in low-contrast and high-noise conditions. In the scenarios considered, the application of filtering procedure leads to a decrease in average error rate of 29% for irregular regions, compared to 34% and 37% of bilateral filtering and anisotropic diffusion, respectively. The bilateral and the anisotropic diffusion filters have favorable properties of edge preservation; and they are used when this step in segmentation is considered. The most widespread filter is the Gaussian filter with a width at half maximum of 5mm; for this, an error rate of 56% is obtained in the considered cases.

In the comparison on the edge preservation properties for different filters, it is beneficial to have a procedure that allows objective quantification. This will be addressed in this report and will be shown as a new tool that allows measurement of how blurred a clinical image is. This procedure is able to distinguish the induced blurring, either due to filtering or motion applied. It is robust regarding the parameters selection and could be applied to clinical image. In addition, it provides some insight about direction and magnitude of motion from data collected at each angle.

2 Introducción

El propósito de esta tesis es el desarrollo de procedimientos de reducción de ruido y aplicación de estos, en la imagen de obtenida por Tomografía por Emisión de Positrones (en adelante imagen PET).

La imagen PET juega un papel fundamental para en el diagnóstico, estadificación y estimación del pronóstico de los tumores (Weber 2005) (de Geus-Oei *et al* 2007) (Bastiaannet *et al* 2004). Esto es debido a la alta capacidad de la imagen funcional para detectar diferentes tipos de tumores en todo el cuerpo, de manera no invasiva y en un único examen (Delgado-Bolton *et al* 2003). Esto permite proporcionar información de utilidad en etapas incipientes de la enfermedad, antes de que se produzcan cambios anatómicos, que escaparían a los estudios convencionales. Además, requiere de tiempos de preparación relativamente cortos, que permite, en menos de una hora, disponer de esta información relevante sobre la enfermedad (Love *et al* 2005).

También, la imagen PET ha demostrado su utilidad conduciendo las terapias de tratamiento; proporcionando información esencial para el contorno de volúmenes de irradiación durante la planificación radioterápica (Gregoire and Chiti 2010), en la identificación de tumores resistentes (Avril and Weber 2005) y, con el advenimiento de la medicina personalizada, a través de la evaluación de la texturas de la misma (Hatt *et al* 2017b).

Fuera del ámbito de la oncología, en la *Revisión de las indicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET). Criterios de uso adecuado* (Rodríguez Rieiro C and Carreras Delgado J L) se muestra la alta eficacia diagnóstica de la imagen PET, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer y en la fiebre de origen desconocido.

De lo anterior se extrae, que este tipo de modalidad es no-invasiva, rápida y resulta altamente efectiva en un gran número de patologías. Siendo de utilidad tanto en el diagnóstico como en la terapia.

La imagen PET se obtiene por la detección de fotones en coincidencia que proceden de la aniquilación de positrones producidos en la desintegración de un radiofármaco previamente inyectado a los pacientes. Estos fotones son detectados en una estrecha ventana temporal por dos elementos detectores enfrentados, de esta manera, el

modelo de adquisición se puede describir mediante integrales de línea, más detalles se pueden encontrar en (Tarantola *et al* 2003). Como se intuye en esta breve descripción del proceso, la caracterización de la imagen PET supone considerar un gran número de factores o dependencias. Estos incluyen: aspectos físicos (ej. rango de los positrones, momentos residuales en la aniquilación de los mismos), tecnológicos (ej. tamaño de los detectores, poder de frenado, ventanas de coincidencia temporal y energética), aspectos relativos a la geometría (ej. ángulos de incidencia, muestreo angular), aspectos de que dependen de la reconstrucción (ej. método de reconstrucción, tamaño de la matriz, filtros aplicados) y también relativos a las características del paciente (ej. movimiento de órganos, glucemia).

De estas dependencias resulta que la imagen PET está caracterizada por una baja relación señal ruido (SNR, por sus siglas en inglés), con perfiles poco nítidos si se compara con otras modalidades, como la tomografía computerizada (CT, por sus siglas en inglés) o la imagen de resonancia magnética (RMI, por sus siglas en inglés). Además, los volúmenes de pequeño tamaño vienen afectados por el efecto de volumen parcial (PVE, por sus siglas en inglés) (Rousset *et al* 1998), siendo una de las características limitantes de la imagen PET.

La imagen PET ha visto mejorados algunos de estos aspectos gracias a nuevos avances tecnológicos producidos en los últimos años: incorporación de adquisición 3D (Tarantola *et al* 2003) , técnicas de adquisición incorporando información del tiempo de vuelo, corrección por la función de dispersión de punto (PSF, por sus siglas en inglés) (Martí-Climent *et al* 2013) nuevos algoritmos de reconstrucción y la incorporación de la imagen de resonancia magnética (PET/RMI) (Cabello and Ziegler 2018). No obstante, muchas de las características enunciadas son sólo parcialmente mitigadas (Rahmim *et al* 2013) (Vandenberghe *et al* 2016); además, aparecen nuevas indicaciones mediante el uso de imágenes de bajo número de cuentas, como por ejemplo, en la aplicación de *screening* dirigidos por PET (Schaefferkoetter *et al* 2015), que demandan procedimientos de mejora de la calidad de la imagen.

El ruido en la imagen PET tiene naturaleza no-Gaussiana. Se trata se trata de ruido correlacionado, tanto en la magnitud de la señal (varianza) como en la textura (covarianza) (Wilson and Tsui 1993) . La dependencia de la varianza se refiere a la dependencia de la magnitud del ruido con el valor del pixel. Dependencia que no es bien conocida (Bagci and Mollura 2013). Además, resulta tener una textura, esto

implica que el valor del ruido depende de cierta manera de los píxeles que le rodean (Razifar *et al* 2005).

Por tanto, suele ser necesario la incorporación de herramientas de procesado como paso previo para su utilización. Así, durante o tras la reconstrucción, a partir de los datos en bruto, se incluye una etapa de filtrado (*filtro post-reconstrucción*). El objetivo de este filtrado es la obtención de un valor de SNR aceptable y la reducción de artefactos que se producen durante la reconstrucción (por ejemplo, varios autores han hecho notar que la reconstrucción con corrección por PSF provoca la aparición de artefactos de Gibbs (Kidera *et al* 2016)).

El reto de un procedimiento de reducción de ruido en la imagen médica supone la obtención de una mejora de la calidad de la imagen, evitando reducir la señal de interés que en muchos casos forma parte del ruido (Wagner *et al* 1983). Hay dos aspectos ya comentados que dificultan esta tarea en el caso de la imagen PET. Primero, la naturaleza no-Gaussiana del ruido, dado que muchos de los algoritmos de reducción de ruido están diseñados, o suponen en sus hipótesis iniciales, un modelo de ruido Gaussiano; segundo, la baja resolución de esta modalidad, el procedimiento de reducción de ruido debe ser capaz de mantener la intensidad de la señal en objetos de pequeño tamaño, afectados por el PVE.

En la actualidad, los métodos de reconstrucción más extendidos son los basados en procedimientos iterativos. Para estos, el filtro post-reconstrucción más utilizado es el filtro Gaussiano (Tohme and Qi 2009) con ancho a mitad de altura (FWHM, por sus siglas en inglés) en torno a 5mm. Este filtrado presenta la ventaja de un bajo coste computacional; sin embargo, la ganancia obtenida en términos de SNR compite con la pérdida de resolución. Así, en la guía para la estandarización de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (Boellaard *et al* 2015) recomiendan no exceder el valor del FWHM a 7 mm para limitar su efecto sobre los máximos de captación y en los bordes de esos volúmenes.

En la literatura aparecen otros esquemas de reducción de ruido para la imagen PET con características de preservación de bordes. Muchos de estos filtros aparecen en el contexto de la delineación de volúmenes, proceso denominado segmentación. El ejemplo más señalado es el filtro bilateral. El filtro bilateral (Hofheinz *et al* 2011) es un ejemplo de filtro espacialmente adaptativo, que consiste en el producto de dos filtros con forma Gaussiana, uno actúa en el dominio espacial (*kernel espacial*) y el otro en el

dominio de intensidad (*kernel de intensidad*). La parte dependiente de la intensidad se utiliza para modular la respuesta en el dominio espacial, de manera que tenga una respuesta diferente dependiendo de la intensidad de la señal. Es necesario una optimización cuidadosa, dado que la respuesta depende del ajuste del *kernel de intensidad*, que debe ser menor que el contraste entre la señal y el objeto, para que se produzca una preservación efectiva de los bordes, pero no tan pequeña como el rango de ruido porque sino este permanecería inalterado. La presencia de pequeños volúmenes de captación, debido al PVE, complica este proceso. El filtro de bilateral ha sido muy utilizado en escenarios de segmentación automática de volúmenes (Geets *et al* 2007). Una extensión del filtro bilateral es presentada en (Mansoor *et al* 2014) que con el objeto de preservar tanto los valores máximos como preservar el borde, utiliza la imagen gradiente. De este estudio es remarcable, como paso previo a los métodos de procesado, el empleo de técnicas de estabilización de varianza que elimina o reduce la dependencia de la magnitud del ruido con la intensidad de la señal.

Otro filtro utilizado por algunos autores, también en escenarios de segmentación de volúmenes es el filtro de de difusión anisotrópica (Belhassen and Zaidi 2010) (Abdoli *et al* 2013). Este filtro, propuesto inicialmente por (Perona and Malik 1990), presenta también propiedades de preservación de bordes. Se trata de un filtro iterativo basado en el proceso de difusión. La función de difusión actúa encontrando los bordes para evitarlos, es un tipo de función *edge-stopping*. También, como el filtro bilateral, necesita de un conveniente ajuste de sus parámetros.

Más recientemente, se han propuesto técnicas de filtrado de la imagen PET basados en la descomposición de valores singulares (Liu *et al* 2016) (Bagci and Mollura 2013). El procedimiento consiste en descomponer la imagen, o bien, un funcional de la misma, mediante una transformación algebraica (cambio de base vectorial) en un procedimiento análogo a la diagonalización de una matriz. De la descomposición se obtiene un subespacio dominante, que corresponde a la imagen optimizada sin ruido y otros subespacios subdominantes que son debidos al ruido. Es también un tipo de filtrado con propiedades de preservación de bordes. Sin embargo, requiere cautela en su aplicación dado que modificaciones inadecuadas en las componentes dominantes conducen a resultados catastróficos. Esto último limita las operaciones de filtrado (Konstantinides *et al* 1997).

Aproximaciones basadas en la transformada wavelet (*ondículas*, aunque, por su difusión, se prefiere el término en inglés) para la imagen PET ya han sido utilizadas.

En esta representación, la imagen es aproximada por una base compuesta de versiones dilatadas y desplazadas de una función-madre localmente oscilante. Sin entrar en detalles, los coeficientes de esta descomposición (coeficientes wavelet) están distribuidos por un reducido número de coeficientes que tienen valores altos y por muchos coeficientes con valores pequeños. El procedimiento de reducción de ruido consiste en procesar los coeficientes wavelet de la imagen y posterior reconstrucción. En vista de la distribución de los coeficientes, una manera de realizar esta manipulación es mediante valores umbral con el ánimo de reducir o eliminar aquellos coeficientes que sólo contribuyen al ruido. En esta aproximación, la clave es la determinación de este valor umbral minimizando, de alguna manera, el riesgo de manipular los coeficientes libres de ruido. El primero que utiliza la transformada wavelet aplicada a la reducción del ruido en PET es (Turkheimer *et al* 1999). En dicho trabajo se sientan las bases de la aplicación de este tipo de representación para la imagen PET. Más recientemente, en (Turkheimer *et al* 2008) se usa una aproximación sinérgica en la reducción de ruido. Con sinérgica se refiere a la utilización de las imágenes anatómicas de CT y MRI previamente registradas con la imagen PET para extraer información de los detalles locales; sin embargo, el método que presentan no siempre resulta óptimo, dado que se pueden crear artefactos cuando la correlación entre el estudio funcional (PET) y el anatómico (CT o MRI) no es correcta.

Otra aproximación ligeramente diferente ha sido usada en (Le Pogam *et al* 2013) que utiliza una variante de wavelet, denominada *curvelet*, que goza de mayor direccionalidad. En esta aproximación, el análisis de la imagen residual permite recuperar parte de la señal eliminada en primera instancia.

En la memoria de esta tesis se presentan tres trabajos relacionados con la reducción de ruido en la imagen PET y que se describen a continuación.

Trabajo I. Se desarrolla un método de reducción de ruido basado en la representación wavelet donde se considera un modelo de ruido para PET. Este método se presenta como alternativa al filtrado post-reconstrucción comúnmente utilizado. En nuestro conocimiento, no hay muchos trabajos que incluyan explícitamente las características del ruido de la imagen PET. Es una práctica extendida suponer que este es un ruido blanco (sin correlación con los píxeles vecinos) y que sigue una distribución Gaussiana. Como se ha comentado anteriormente y se discute a lo largo de la memoria, el ruido en la imagen PET tiene correlación espacial y, además, la varianza depende del valor de la señal. En este trabajo ambos aspectos son considerados.

Para eliminar la dependencia del rango de ruido con la intensidad de la señal se realiza, como paso previo, un proceso de estabilización de la varianza análogo al realizado en (Mansoor *et al* 2014). Además, se incluye el contexto o la textura a través de la función de autocorrelación (ACF, por sus siglas en inglés). La ACF expresa la relación que tiene cada pixel en la imagen con sus vecinos. A lo largo de la memoria incluimos una sección donde se dan las referencias para su determinación. La idea es utilizar esta función en el dominio wavelet como *solución de clase* para la estimación del umbral que hay que aplicar a cada *voxel*.

Se aplica el procedimiento desarrollado en imágenes de maniquí y posteriormente en imágenes clínicas, evaluando diferentes parámetros cuantitativos relacionados con la calidad de la imagen: variación de la SNR, preservación de los máximos de captación y variación de contraste entre hígado, pulmón y mediastino; tejidos considerados de referencia (Boellaard *et al* 2015).

Otra característica de este trabajo es que se realiza un estudio a propósito de la invariancia fotométrica. Esto se refiere a la conservación del número total de fotones (o el promedio de los mismos) antes y después de la aplicación del procedimiento de reducción de ruido. La invariancia fotométrica resulta una condición necesaria (aunque no suficiente) que reduce la pérdida de datos de interés en el proceso de filtrado (Lee *et al* 2008); resulta también una de las razones por las que el filtrado Gaussiano está tan extendido en la imagen PET, a pesar de su baja capacidad para preservar los bordes.

Finalizamos el trabajo comentando que el uso de métodos de reducción de ruido como el presentado podría ser de utilidad en tareas como la segmentación. Esto es lo que se aborda en el **trabajo II**.

Trabajo II. La importancia del ruido en las tareas de segmentación automática de volúmenes ha sido señalado en (Foster *et al* 2014). Sin embargo, no son muchos los autores que indican qué procedimiento se siguió para reducirlo. Uno de los pocos es el artículo clásico (Geets *et al* 2007), que incluye una etapa previa de filtrado dentro del esquema de segmentación. También, en un reciente informe sobre las estrategias de los métodos de segmentación automática en PET del grupo de trabajo TG N° 211 de la AAPM (Asociación Americana de Físicos en Medicina, por sus siglas en inglés) (Hatt *et al* 2017a), se reconoce el ruido de la imagen PET como un factor crucial en la segmentación automática; nuevamente, la información de cómo manejarlo es escasa.

En este último informe, los pocos autores que ponen el foco en la etapas de filtrado previas a la segmentación, coinciden en utilizar filtros con características de preservación de bordes (Belhassen and Zaidi 2010) (Abdoli *et al* 2013). Fuera de este, en (McGurk *et al* 2013) se analiza la sensibilidad del proceso de segmentación con la elección del filtro post-reconstrucción, demostrando que la elección del mismo puede producir diferencias en la exactitud de la segmentación. Antes del trabajo que presentamos, se podría considerar como la única referencia que al respecto.

En este escenario, se presenta una mejora en el procedimiento de reducción de ruido descrito en el **trabajo I**, que afecta específicamente a la preservación de los bordes. En el procedimiento que se describe se extiende la determinación de la relación de cada pixel con sus vecinos en 3D, para ello se recurre a una representación wavelet en 3D con mayor direccionalidad.

El procedimiento que se propone se ha comparado con los filtros post-reconstrucción más frecuentemente utilizados según el informe de la AAPM (Hatt *et al* 2017a). Para realizar la comparación, los diferentes procedimientos de filtrado se han testado con métodos de segmentación de varios tipos, que incluyen: algoritmos basados en umbralización, basados en reconocimiento de bordes (gradiente), basados en homogeneidad de la región de interés (crecimiento de regiones) y basados en la distribución estadística de la intensidad (técnicas *clustering*). En este estudio se indican algunos trucos novedosos empleados para la optimización adecuada de los filtros y los algoritmos de segmentación empleados.

Como objetivo secundario, el estudio nos sirve de excusa para argumentar la importancia que tiene, no sólo el ruido por sí mismo sino, quizás más importante, la manera de reducirlo.

Finalmente, otra novedad de este trabajo consiste en la introducción de un índice que expresa el emborronamiento inducido a través de una sencilla métrica basada en la medida del ancho del borde del volumen de interés. De esta manera se completa la caracterización de los filtros empleados en la comparación y el propuesto. Esta métrica introducida en la imágenes naturales por (Marziliano *et al* 2002) se aplica, no sin dificultad, en la imagen PET. Estas dificultades son debidas a la presencia del ruido, que ocasiona la detección de bordes espurios y a la falta de direccionalidad del procedimiento.

Trabajo III. En este trabajo se presenta una herramienta para la evaluación cuantitativa y objetiva del grado de emborronamiento de la imagen PET. El interés por esta estimación aparece incidentalmente en la evaluación de la preservación de los bordes realizada en el **trabajo II**. Con objeto de subsanar las dificultades que aparecen al utilizar el método de (Marziliano *et al* 2002) en el trabajo III se desarrolla un nuevo procedimiento.

La herramienta utiliza la derivada Gaussiana direccional para obtener el gradiente de la imagen a una escala diferente, definida por el *kernel* utilizado. El índice de emborronamiento mide la respuesta de los bordes a esta función. El método toma ventaja del uso del filtrado que se introduce en el cambio de escala; esto elimina o, al menos, reduce el problema que se daba en el anterior trabajo. Además, se extiende la aplicación de esta métrica al considerar también bordes corruptos por movimiento, proponiéndose su utilización en áreas diferentes para las que fue inicialmente ideado.

El emborronamiento es una consecuencia de la falta de resolución de la imagen. Su evaluación pasa por la determinación de la función de transferencia de modulación (MTF, por sus siglas en inglés) o su equivalente en el dominio espacial, la PSF, que describe como responde un sistema a las distintas frecuencias espaciales. Sin embargo, debido a las condiciones introducidas en los algoritmos de reconstrucción, esta resolución medida en laboratorio es diferente de la resolución final en la imagen clínica (Moses 2011). También, el emborronamiento final se ve afectado por el movimiento de órganos. Este emborronamiento, debido al movimiento, ha sido considerado en varios trabajos, que lo evalúan con objeto de aplicar filtros de restauración para corregirlo (Xu *et al* 2011), aunque la aproximación más frecuente es utilizar medidas indirectas para determinar la PSF debida al movimiento (Naga *et al* 2006) (Angelis *et al* 2018). En nuestro conocimiento, el **trabajo III** es de los pocos estudios cuyo foco es la medida del emborronamiento de la imagen PET de manera objetiva, con imagen clínica y que incluye tanto casos estáticos como los bordes corruptos por movimiento.

3 Objetivos

De forma global, el objetivo de esta memoria es la aplicación de técnicas de análisis multiresolución mediante wavelet para el procesado de la imagen PET que permitan la mejora en su capacidad diagnóstica y en su aplicación orientando las terapias de tratamiento. Esta memoria se centra en la etapa de reducción del ruido. Para la imagen médica, este proceso debe realizarse evitando la pérdida de las señales de interés que pueden formar parte del ruido. La alta correlación espacial y la pobre resolución de las imágenes PET suponen un reto para estos métodos.

Con estas premisas globales, el desarrollo de esta memoria tiene tres etapas: desarrollo, aplicación y evaluación; que a continuación se detallan.

El primer propósito de esta memoria es el *desarrollo* de procedimientos de reducción de ruido para la imagen PET considerando las características específicas de esta modalidad clínica. La reducción de ruido debe asegurar el mantenimiento de las regiones “significativas”; estas se refieren a la preservación de los volúmenes y máximos de captación.

La preparación previa de las imágenes conduce a mejoras en su utilización para ciertas tareas. Un ejemplo puede ser en la determinación de los volúmenes de interés, utilizado para establecer factores pronóstico y la planificación de la terapia de tratamiento. El segundo objetivo es mostrar la *aplicación* del método desarrollado dentro de los esquemas de segmentación de la imagen PET.

Al valorar los procedimientos de reducción de ruido es importante considerar como estos afectan al borde de los objetos de interés. Algunos tipos de filtro, como el Gaussiano introducen un ensanchamiento de bordes que pueden “falsear” los volúmenes de captación. El tercer objetivo es el desarrollo de herramientas para la *evaluación* del emborronamiento inducido en el filtrado que conduzcan a una mejor caracterización del mismo.

4 Material y métodos

En los diferentes trabajos se han desarrollado algoritmos de reducción de ruido, tanto los propuestos (**trabajo I**), como otros con fines de comparación. Además, en el **trabajo II** se emplearon diferentes esquemas de segmentación automáticos. En el **trabajo III** se desarrolló una nueva herramienta para la determinación objetiva del emborronamiento. Asimismo, fue necesario generar imágenes de simulación con las características del PET mediante computación (imágenes sintéticas). Todas las rutinas de software utilizado fueron desarrolladas en entorno *Matlab* por los autores; en las ocasiones en que se ha recurrido a piezas de código desarrolladas por terceros, se han citado conforme las indicaciones de los autores originales. El esquema de trabajo ha sido similar en todos los casos; una vez establecida la hipótesis inicial, se generó y verificó el código en imágenes no PET (no incluidas en las publicaciones). Para la evaluación en imágenes PET, se utilizaron maniqués virtuales (imágenes sintéticas) con las características de la imagen PET, obtenidos a partir del código de simulación PETSTEP desarrollado por (Berthon *et al* 2015). También se ha recurrido a maniqués físicos (rellenados con isótopo radiactivo y adquisiciones en equipo PET). El maniqué físico utilizado fue el NEMA IEC Body Phantom. Se trata de un maniqué de metacrilato, cuya sección simula la de un tórax humano. Este maniqué se puede rellenar de material radiactivo, que proporciona un entorno radiactivo para insertos “calientes” con forma de esfera, de diámetros internos de 10, 13, 17, 22, 28 y 37 mm. La evaluación final de los procedimientos desarrollados se llevó a cabo mediante imágenes clínicas.

Como se describe en los trabajos, todas las adquisiciones se realizaron en un equipo PET/CT Discovery LS de General Electric. El isótopo empleado fue, en todos los casos, la ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (FDG) que es, en la actualidad, el isótopo radiactivo más empleado. La reconstrucción se realizó mediante el método iterativo Ordered-Subset Expectation Maximization (OSEM), también muy extendido. Las herramientas y las hipótesis de partida no dependen del equipo de adquisición, del isótopo utilizado, ni del método de reconstrucción con el que se generan las imágenes y pueden ser trasladadas a otros escenarios (los autores han realizado pruebas no publicadas con equipos Siemens Biograph).

La organización de esta sección es como sigue:

Se revisa el concepto de Análisis Multiresolución a través de la transformada wavelet. A continuación, se incluye una descripción del procedimiento general de reducción de ruido basado en la umbralización de los coeficientes wavelet. Los fundamentos

matemáticos de la transformada wavelet pueden ser muy densos, se ha incluido un breve apéndice con intención de mostrar el soporte matemático que la teoría tiene. Este apéndice puede omitirse sin verse afectada la línea discursiva de esta memoria. En un segundo apartado, se describen las características del ruido en la imagen PET. Nos ceñiremos al ruido que aparece tras la reconstrucción OSEM. Finalmente, se describen los métodos aplicados en cada trabajo.

4.1 Análisis Multiresolución y Transformada wavelet. Aspectos conceptuales

En esta sección se va a describir brevemente en qué consiste el análisis multiresolución y como se lleva a cabo a través de la transformada wavelet.

La representación de la imagen médica a través de sus componentes de frecuencia espacial es una herramienta muy útil para su procesamiento. Esta representación se puede obtener mediante la Transformada de Fourier (FT, por sus siglas en inglés), que consiste en la proyección de la imagen sobre una base de funciones infinitamente oscilantes indexadas en términos de su frecuencia. Sin embargo, esta representación tiene el inconveniente de la pérdida de la información espacial. Esta pérdida de información sobre la localización hace que la representación resulte inadecuada para señales no periódicas. Aunque hay maneras de sortear esta dificultad, existe otro tipo de representación que mantiene de manera natural la información espacial, a la vez que separa la imagen en sus contenidos frecuenciales. Este tipo de representación se basa en la proyección de la imagen sobre una base de funciones localmente oscilantes, llamadas wavelets, y forma parte de un modelo de procesamiento de la imagen denominado análisis multiresolución (MRA, por sus siglas en inglés) (Mallat 1989).

En el MRA, la señal se representa mediante diferentes aproximaciones con distinto grado de detalle. Esto es semejante a observar un cuadro a distintas distancias, al acercarse se pueden observar las pinceladas del pintor en el óleo que se hacen menos visibles conforme nos alejamos. Hay por tanto una relación entre la escala y la capacidad de ver objetos pequeños. Desde el punto de vista conceptual, en el MRA se analiza cada parte de la imagen a la escala adecuada.

En la **figura 1** se muestra un ejemplo para la primera escala de descomposición. En la imagen de la izquierda aparece la imagen original. A la derecha, en cuatro cuadrantes

se representa el resultado de esta descomposición. El cuadrante superior izquierdo (numerado con 1), se denomina banda de aproximación, el resto de los cuadrantes representan los detalles.

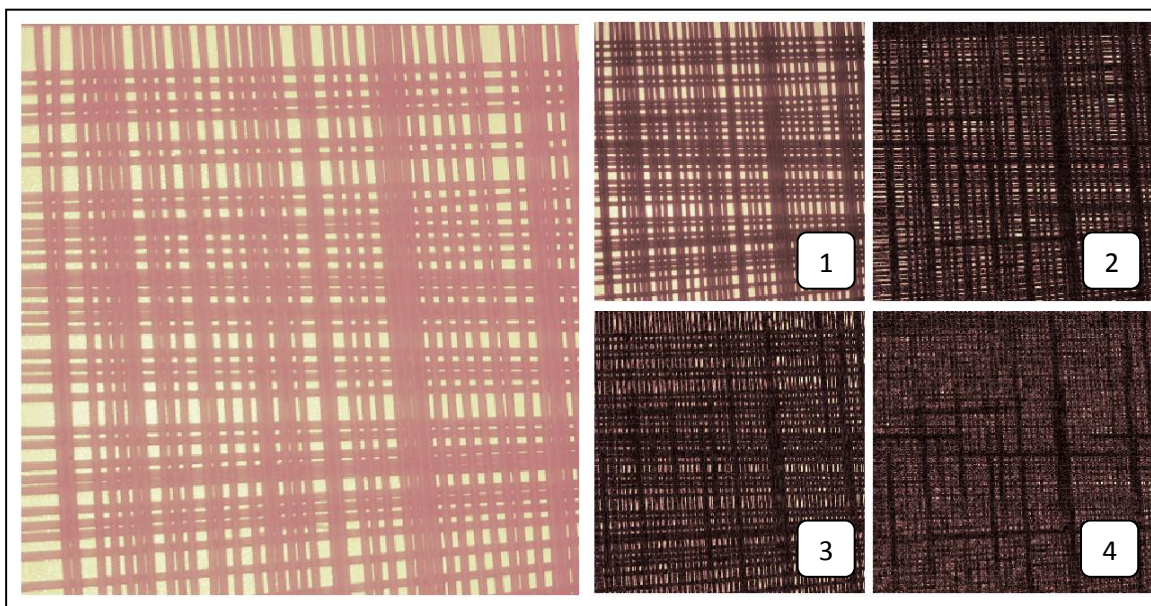


Figura 1. Ejemplo del primer nivel descomposición mediante la transformada discreta wavelet en la base Daubechies-2. A la izquierda la imagen original (pasta de spaghetti cruzándose) de 512x512 píxeles. A la derecha la descomposición (*fotografía realizada por el autor*). Cada cuadrante tiene 256x256 píxeles.

Esta representación de la imagen, permite adaptar el análisis a los diferentes aspectos de la misma. En los niveles más gruesos, con menor grado de detalle o resolución, la imagen aparece en su estructura global. Conforme el nivel se hace más fino las estructuras de mayor resolución (o frecuencia espacial) pueden ser analizadas. Es relevante destacar en este momento que, en general, el ruido en la imagen se presenta en estos niveles de mayor frecuencia. En este caso sería el cuadrante señalado numerado con 4.

El procedimiento para obtener esta representación es a través de la Transformada Wavelet Discreta (DWT, por sus siglas en inglés). En su versión clásica, las wavelets son versiones dilatadas y desplazadas de una función localmente oscilante denominada *wavelet-madre*. Esta wavelet asociada con su *función de escala*, forman una base ortonormal para la representación de la señal (Heil 1993). Desde el punto de vista práctico, estas funciones generadoras de la representación, componen un sistema de filtros pasabanda (filtros espejo en cuadratura) que dividen la imagen en dos bandas de frecuencia. Aplicados recursivamente se obtienen distintos niveles de detalle (escalas). Esto permite procesar cada nivel o escala de forma independiente. Finalmente, aplicando el proceso inverso se recupera la imagen de partida procesada. Nótese que, aunque se apliquen técnicas de procesamiento lineales en cada escala,

como estos se corresponden con una determinada banda de frecuencia, el MRA se considera una técnica de procesamiento no-lineal.

Antes de finalizar la sección, es conveniente señalar dos aspectos prácticos. Primero, la aplicación de estos filtros se realiza en la imagen aplicando los filtros por filas y luego por columnas, de forma sucesiva. El segundo aspecto tiene que ver con la localización espacial. Como se observa en la figura 1, la imagen original y los cuadrantes tienen distinto tamaño (ver pie de la figura 1). Esto se debe a que la aplicación de los filtros divide el contenido frecuencial en dos partes, por tanto, espacialmente la imagen tiene también que dividirse entre dos. La aplicación sucesiva de los filtros, con objeto de aumentar el número de niveles de descomposición, va reduciendo en un factor dos, tanto el contenido frecuencial como el espacial. Hay un tipo de modificación en la DWT, denominada transformada wavelet estacionaria (SWT, por sus siglas en inglés), que omite el remuestreo espacial; de manera que, aunque se divida el contenido en frecuencias, se mantenga el tamaño de la imagen. Así, a costa de tener redundancia de datos, se mantiene la localización. Es habitual, en muchos de los métodos de reducción de ruido, utilizar la representación estacionaria wavelet y es la que se ha aplicado en esta memoria. En el Apéndice se dan más detalles sobre esta cuestión. En la figura 2 se muestran tres niveles de descomposición mediante transformada estacionaria para una imagen PET del maniquí NEMA utilizado en los trabajos de esta memoria.

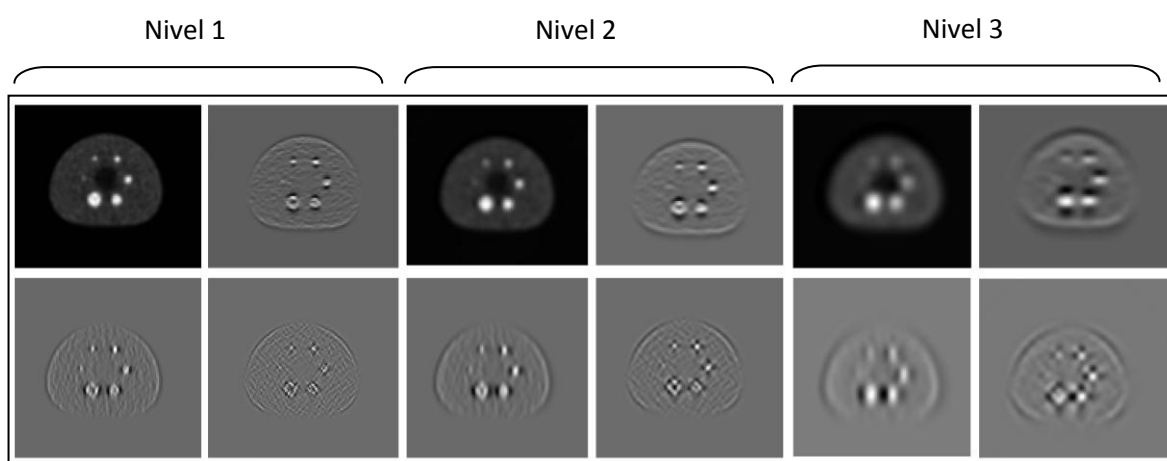


Figura 2. Tres niveles de descomposición mediante transformada estacionaria wavelet para una imagen PET del maniquí IEC-NEMA.

Las wavelet proporcionan una representación óptima en escenarios con singularidades, es decir, en el caso de saltos o cambios abruptos, picos, etc. (Selesnick *et al* 2005). Una de las claves para esto es la propiedad *sparse* de la

representación (se utiliza el término en inglés, más difundido, que denota, escaso, pobre, espaciado o distribuido). Esta propiedad se refiere a que bajo esta transformación, la imagen queda descrita por un número reducido de coeficientes con un valor alto y muchos otros coeficientes con un valor mucho más bajo. Por ejemplo, una imagen en la representación wavelet requiere un número de coeficientes un orden de magnitud inferior que bajo una representación mediante FT para obtener el mismo grado de aproximación (Selesnick *et al* 2005). Esto es debido a las oscilaciones locales de la wavelet. En una región abrupta, sólo las que se superponen con ese cambio local, tienen coeficientes con un valor alto y todos los otros tienen un valor más bajo (Selesnick *et al* 2005).

4.2 Reducción de ruido mediante wavelets

A continuación, se muestra el esquema general del procedimiento de reducción de ruido mediante umbralización de los coeficientes wavelet.

En el dominio wavelet la imagen original se encuentra separada en su contenido frecuencia (distintos niveles) y además con información espacial. Como ya se ha señalado, esta representación *sparse* resulta muy conveniente para algunas técnicas de pre-procesado de la imagen. Es particular para la reducción de ruido.

Como punto de partida, supondremos que la imagen de interés tiene ruido blanco Gaussiano aditivo, de manera que puede representarse mediante

$$(1) \quad I = I_0 + n$$

Donde: I es la imagen ruidosa I_0 es la imagen libre de ruido y $n \sim N(0, \sigma^2)$ es el ruido Gaussiano de media cero y varianza σ^2 .

El objetivo es recuperar la imagen sin ruido I_0 . El primero en proponer la reducción de ruido mediante MRA fue *Donoho et al* (Donoho and Jonhstone 1994) (Donoho 1995), estableciendo los siguientes pasos:

1. Descomposición de la imagen (MRA). Aplicación de la transformada wavelet.
2. Eliminación de ruido mediante análisis de los niveles de la descomposición.
3. Reconstrucción. Mediante la aplicación de la transformada wavelet inversa.

Aplicando la transformación de wavelet sobre I se obtiene la matriz de coeficientes $\{W_j\}$ para la escala j (se utiliza una notación simplificada) de manera que la anterior expresión (1) en una escala dada queda:

$$(2) \quad w_j = w_{j,0} + w_{j,n}$$

Para la eliminación de ruido mediante umbrales en el marco del MRA, se determina un umbral a partir del cual se supone que los coeficientes son debidos a ruido. Este umbral depende de la cantidad de ruido en la imagen, cuando la varianza del ruido se desconoce, esta se puede estimar a partir de la MAD (desviación absoluta de la mediana, por sus siglas en inglés) en la escala más fina (D: de mayor resolución) (Donoho and Jonhstone 1994). De manera que la varianza del ruido se obtiene a partir de:

$$(3) \quad \sigma^2 = MAD \{w_D\} / 0.6745$$

(el factor 0.6745 se aplica bajo la suposición de que el ruido sigue una distribución normal)

A partir de la estimación de la varianza del ruido de la imagen, se determina el valor umbral t a aplicar a los valores los coeficientes.

Donoho et al, en (Donoho and Jonhstone 1994), proponen que el valor umbral que optimiza el riesgo viene dado por:

$$(4) \quad t^{UT} = \sigma \cdot \sqrt{2 \cdot \log(N)}$$

Donde σ es la estimación del ruido realizada mediante la expresión (3) y N es el número de coeficientes. Esta expresión es conocida como Umbral Universal (t^{UT} *Universal Threshold*) y el procedimiento descrito se conoce como *contracción de los coeficientes wavelet (wavelet shrinkage)*. La idea es que los coeficientes debidos al ruido tienen un valor por debajo del determinado por la expresión (4). Así, reduciendo (*soft-denoising*) o eliminando (*hard-denoising*) aquellos coeficientes por debajo del mismo y posterior reconstrucción, se obtiene la imagen libre de ruido.

La aproximación comentada es sencilla de aplicar, siendo ese uno de los motivos para que esté tan extendida. Sin embargo no es nivel adaptativo, es decir, en la estimación del ruido mediante (3), se parte de la suposición de que el ruido se concentra en el

nivel de mayor frecuencia. Además, ha sido señalado por algunos autores (Chang *et al* 2000a) que puede conducir a un sobre-filtrado por la dependencia de la expresión (4) con el número de píxeles. En la imagen PET, esta aproximación ha sido analizada por (Turkheimer *et al* 1999) donde se han descrito las correcciones para su utilización, definiendo el “estado del arte” en la reducción de ruido en la imagen PET mediante wavelet (Turkheimer *et al* 1999) (Le Pogam *et al* 2013). En este trabajo se utilizará, como una de las formas de abordar la correlación del ruido en la imagen PET, la estimación del ruido utilizando (3) para cada nivel.

Hay otras aproximaciones más sofisticadas que también están basadas en la contracción de los coeficientes. Estas incluyen aproximaciones Bayesianas para determinar el umbral adecuado. En este marco, (Chang *et al* 2000a) obtienen una aproximación adaptativa por nivel, denominada *BayesShrink* que ha sido utilizada por (Shidahara *et al* 2007). Esta aproximación se extiende para hacerla espacialmente adaptativa en (Chang *et al* 2000b), donde se propone un método para la determinación de umbrales locales para cada coeficiente de la representación wavelet. En los trabajos que se presentan en esta memoria, hemos partido de esta aproximación para obtener una solución aplicada a la imagen PET.

4.3 Descripción del Ruido en la imagen PET

A la hora de considerar el ruido en la imagen digital, es común suponer que este es aditivo, con media cero, varianza constante y que sigue una distribución de Gauss. Estas afirmaciones son útiles por su polivalencia a la hora de modelar ciertos sistemas y facilitan los procesos de filtrado y restauración de las mismas. Para la imagen PET, estas asunciones no son válidas ya que se trata de ruido correlacionado, tanto en la magnitud de la señal (varianza) como en la textura (covarianza) (Wilson and Tsui 1993).

La naturaleza del ruido en la imagen PET tiene varios orígenes. El proceso de detección de la interacción de la radiación con la material sigue una estadística de Poisson, donde la varianza es igual al número de eventos detectado; la electrónica asociada, los fotones dispersos y el resto de eventos producidos durante la detección modifican esta distribución inicial. Las correcciones introducidas y el proceso de reconstrucción alteran también la distribución del ruido (Rowe and Dai 1992). De forma grosera se puede considerar que hay dos clases de esquemas de reconstrucción; aquellos que consideran que subyace una distribución de Poisson como base para realizar la reconstrucción, entre los que se encuentra los métodos iterativos, como el

Maximum Likelihood-Expectation Maximization (ML-EM) y aquellos que realizan una inversión analítica de los datos suponiendo estos libres de ruido, como el *filtered-backprojection* (FBP). Así, las propiedades del ruido en la imagen PET son altamente dependientes del tipo de procesamiento que se realice (Teymurazyan *et al* 2013).

Para considerar la dependencia del ruido con el valor del píxel, en (Wilson and Tsui 1993) se estudia el ruido de la imagen de emisión para dos algoritmos de reconstrucción: FBP y ML-EM. Para las imágenes ML-EM la varianza sigue una curva monótona creciente con el valor del píxel, mientras que para las imágenes reconstruidas con FBP la varianza permanece relativamente constante. Así, en el primer caso, los resultados parecen sugerir que el ruido se distribuye en magnitud según Poisson, aunque, como se añade, esta relación no es estrictamente lineal y la asunción de esta estadística no debe ser llevada muy lejos. En (Soares *et al* 2000) se analiza de forma teórica como debe ser el ruido en distintos algoritmos iterativos, incluyendo ML-EM y OSEM como un caso especial y en (Barrett *et al* 1994) también se estudia de forma analítica las propiedades del ruido bajo los algoritmos EM. El resultado de estos estudios teóricos también coincide con la descripción anterior. En los algoritmos de reconstrucción iterativa, las zonas de bajas cuentas tienen menor varianza y esta se incrementa en las regiones con más cuentas, habiendo una variabilidad que depende del número de iteraciones hasta que se alcanza una estabilidad (saturación). Bajo estas premisas, distintos autores consideran una dependencia Poissoniana (Lee *et al* 2008) (Bagci and Mollura 2013) del ruido frente a la magnitud de la señal, o de un modo más general, un modelo mixto de mezcla de distribuciones de Poisson y Gaussiana (Mansoor *et al* 2014).

Estos argumentos indican la necesidad de introducir una etapa de “Gaussianización” de la imagen, para que el modelo indicado en las expresiones (1)-(2) sea aplicable. Esta etapa de estabilización de la varianza (VST, por sus siglas en inglés) se resuelve mediante la transformada Anscombe (Anscombe 1948) o en el caso mixto la transformada generalizada Anscombe (Makitalo and Foi 2013).

Para la correlación espacial, tenemos que el ruido coloreado se puede describir a partir del espectro de potencias del ruido (PSD, por sus siglas en inglés) que describe como la energía de la señal se reparte en el espacio frecuencias. De acuerdo con el teorema Wiener-Khinchin, la PSD se relaciona con la ACF mediante la transformada discreta de Fourier (Robertson 2012). La manera más sencilla para su determinación consiste en la comparación de un gran número de regiones de una imagen

homogénea. Por este motivo, obtener la correlación del ruido en imágenes naturales resulta complicado, dado que no se dispone de imágenes libre de señal. En este caso, es necesario suponer que el ruido es aditivo para obtener su matriz de correlación o usar métodos basados en modelos para la distribución marginal de los coeficientes (Portilla 2004). Sin embargo, en el ámbito de los equipos PET es sencillo obtener imágenes de este tipo (libres de señal), dado que su adquisición forma parte de los controles de calidad periódicos a los que se les somete (Castro *et al* 2018).

Un estudio sobre la ACF fue llevado a cabo en (Razifar *et al* 2005) en el que se compara la correlación del ruido en imágenes de PET sobre un maniquí isotrópico (cilíndrico) y uno no-isotrópico (con sección elipsoidal) de las reconstrucciones con FBP y OSEM. Se obtiene que, cuando la distribución de actividad es asimétrica, la reconstrucción mediante FBP da lugar a una correlación no-isotrópica del ruido; mientras que, la reconstrucción OSEM no tiene esa relación angular y mantiene la isotropía de la ACF.

En (Castro *et al* 2018) se realiza una revisión en profundidad de la caracterización del ruido en la imagen PET utilizando escenarios similares que el descrito en esta memoria. En este trabajo se analiza la dependencia del ruido con el valor de pixel y también la dependencia de la medida de la correlación entre pixeles con la actividad y la posición. Con esto se describe un modelo de ruido con varianza dependiente de la señal y se obtiene la ACF, que describe la dependencia de cada pixel con sus vecinos en la imagen PET. En esta memoria se han seguido los procedimientos descritos en dicho trabajo. En la figura 3 se muestra un corte de una adquisición uniforme en un maniquí cilíndrico (izquierda) utilizado para la determinación de la función de autocorrelación. En la imagen central se muestra la función de autocorrelación en 2D y a la derecha un perfil pasando por el centro de la misma.

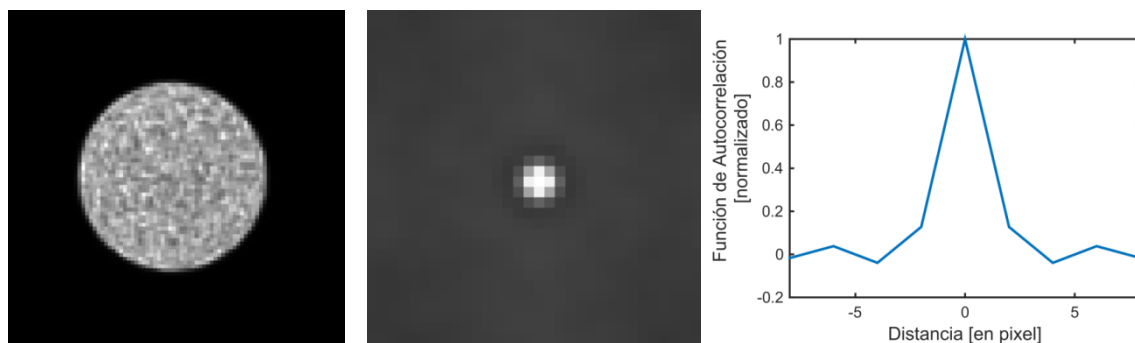


Figura 3. A la izquierda se muestra un corte de una adquisición uniforme en un maniquí cilíndrico, en la imagen central se muestra la función de autocorrelación correspondiente en 2D, a la derecha un perfil de la función de autocorrelación 1-D normalizada.

De la figura se obtiene que cada pixel está afectado por los 2 o 3 píxeles vecinos, esto se corresponde con una distancia entre 8mm y 16mm. Valores similares fueron obtenidos en (Razifar *et al* 2005). En el **trabajo I, figura 1** se muestra la función de autocorrelación en 2D y un ejemplo de su representación en el dominio wavelet.

4.4 Procedimiento de Reducción de Ruido Propuesto (trabajo I)

En este trabajo se desarrolla un procedimiento de reducción de ruido a través de una aproximación MRA mediante la transformada wavelet. Como ya ha sido indicado, en esta representación se saca partido de la propiedad de los coeficientes wavelet de acumular la energía en pocos coeficientes (*sparsity*). Así, se propone un método basado en la contracción de los coeficientes (*wavelet shrinkage*) espacialmente adaptativo. Se utiliza la aproximación (Chang *et al* 2000b) considerando explícitamente el contexto de la imagen PET a través de la matriz de autocorrelación, ACF. La ACF supone una *solución de clase* para la determinación de la varianza local de cada coeficiente, que será utilizada en la estimación del valor umbral para cada uno de ellos.

Dentro del trabajo se muestra una sencilla aproximación a 3D que resulta de promediar en cada pixel, el resultado de aplicar la rutina anterior en los planos transversal, coronal y sagital. Esto tiene alguna ganancia con ciertas lesiones irregulares, pero conlleva un coste computacional. En el trabajo II se obtendrá una solución mejorada de la estimación 3D.

El método propuesto no requiere optimización de parámetros, utiliza como dato la ACF, que se puede obtener a partir de las imágenes adquiridas en los procedimientos habituales de control de calidad que se realizan en estos equipos. Otra ventaja del procedimiento es que se realiza una estimación del ruido a través de una expresión similar a la mostrada en (3) y en tiempo de ejecución; de manera que, el filtrado se adapta a la cantidad de ruido presente en la imagen.

Para la evaluación cuantitativa de la imagen se han utilizado imágenes en maniquí e imágenes clínicas. El método de reducción de ruido se presenta como alternativa al filtrado Gaussiano que se aplica habitualmente tras la reconstrucción OSEM.

La invariancia fotométrica se chequeó en maniquí homogéneo con diferentes niveles de ruido (concentraciones de actividad de $7.2 \text{ kBq}\cdot\text{ml}^{-1}$ a $113 \text{ kBq}\cdot\text{ml}^{-1}$).

También se utilizó el maniquí IEC Body Phantom 2001, en tres escenarios: alto, medio y bajo contraste con relaciones esfera-fondo $\sim 20:1$, $\sim 10:1$ y $\sim 5:1$, respectivamente. El coeficiente de recuperación (RC, por sus siglas en inglés) es la relación entre las intensidades de captación de cada esfera respecto de la esfera más grande. Esta figura es utilizada para describir el PVE sobre las esferas de menor tamaño. Se ha evaluado la variación de este valor al aplicar el procedimiento descrito. Mediante regiones de interés (ROI, por sus siglas en inglés) suficientemente grandes, se ha evaluado la ganancia en términos de SNR y el contraste relativo entre las esferas y el fondo radiactivo.

En imágenes clínicas, se ha valorado también la ganancia en la SNR entre diferentes tejidos de interés: pulmón, hígado mediastino y el contraste relativo entre ellos. Mediante ROIs, manualmente contorneadas, se ha valorado el efecto sobre las intensidades de captación máximas y promedio. Se ha aplicado el método propuesto en 48 pacientes de diferentes patologías (pulmón, gástrico, cabeza/cuello y ginecológicas). En cada estudio se tomaron al menos 12 ROIs repartidas en hígado, pulmón, mediastino y captación tumoral si la tenía; comparando la imagen no filtrada, el filtrado Gaussiano habitual y el método propuesto. Esto supone un análisis con más de 1800 ROIs.

4.5 Utilidad del Procedimiento de Reducción de Ruido en tareas de segmentación (trabajo II)

En este trabajo se ha extendido el anterior con una mejora en la estimación 3D. Para ello se utiliza una representación wavelet en 3D propuesta por (Selesnick *et al* 2005) que además tiene mayor direccionalidad. Este modelo se aplica para mostrar la mejora en tareas de segmentación.

Como objetivo secundario, se propone una discusión a propósito de los trabajos de (Foster *et al* 2014) y sobre el reciente informe del grupo de trabajo TG N° 211 de la AAPM sobre las estrategias de los métodos de segmentación automática en PET (Hatt *et al* 2017a). En ambos compendios, a pesar de que se reconoce la importancia del ruido en el resultado de la segmentación, no se realizan consideraciones sobre cómo abordarlo. De estos informes, se obtiene que pocos autores describen el procedimiento utilizado en la preparación de las imágenes a segmentar.

En este trabajo se compara la mejora del filtro propuesto, designado como *3Dwf*, con los filtros *post-reconstrucción* utilizados en tareas de segmentación, según el informe de la AAPM (Hatt *et al* 2017a). Estos incluyen, un gran conjunto de filtros Gaussianos, el filtro bilateral y el filtro de difusión anisotrópica, dando detalles de cómo se han optimizado sus parámetros. En particular, se ha introducido un procedimiento que evalúa el emborronamiento inducido por el filtro. Esto permite compararlos y optimizarlos en términos de este índice, además de la comparación habitual mediante la SNR. Para valorar el efecto de los distintos filtros en el contorno automático se han utilizado métodos de segmentación de varios tipos, de acuerdo a las implementaciones de los fabricantes (Hatt *et al* 2017a), que se enumeran a continuación:

- algoritmos basados en umbralización: Aplicando umbral fijo del 50% y un umbral adaptativo basado en el conocimiento previo del volumen (presentado como la opción óptima de un método de umbrales).
- basados en reconocimiento de bordes (gradiente): método *Watershed* utilizando operaciones morfológicas para evitar la sobre-segmentación.
- basado en homogeneidad de la región de interés (crecimiento): Crecimiento de regiones basado en medidas de similitud entre píxeles (Li *et al* 2008).
- basados en la distribución estadística de la intensidad (*clustering*): Se usó el algoritmo de propagación de afinidad propuesto por (Foster *et al* 2013).

La evaluación se realiza a partir de expresiones que cuantifican la diferencia entre el valor segmentado del volumen de captación y el valor real. La mayor complicación en esta valoración reside en que no se conoce, a priori, cual es el valor “verdadero” de este volumen. Este valor real se puede obtener a partir de la medida de piezas quirúrgicas o bien a través de imágenes de otra modalidad. Estas aproximaciones no conducen a buenos resultados. En el caso de valorar la pieza quirúrgica, la información sobre la “forma” del tumor puede perderse. Por otro lado, la información funcional que ofrece la imagen PET no es la misma que la que puede obtenerse a partir de imágenes de otra modalidad. Por eso, es común utilizar maniqués físicos, o bien virtuales o imágenes clínicas simuladas (Hatt *et al* 2017a). En este trabajo, para realizar las comparaciones de los diferentes esquemas de segmentación para cada filtro, se han considerado volúmenes de interés que proceden de:

- Objetos esféricos: Adquisiciones en maniquí IEC Body Phantom 2001, en tres escenarios: alto, medio y bajo contraste con relaciones esfera-fondo $\sim 20:1$, $\sim 10:1$ y $\sim 5:1$, respectivamente.
- Objetos irregulares: Generados a partir del código de simulación PETSTEP desarrollado por (Berthon *et al* 2015), en la (**figura 2 del trabajo II**) se muestran las secciones representativas de ellos. Se consideran distintos niveles de ruido, con una desviación estándar en la región de fondo que va desde el 25% al 10%.
- Imagen clínicas simuladas: Obtenidas también a partir del PETSTEP pero con la definición de los volúmenes irregulares en imágenes de paciente. Las lesiones fueron incorporadas en seis pacientes (tres lesiones de cabeza y cuello y tres lesiones de pulmón y mediastino). Esta serie se ha utilizado como “prueba de concepto” que valore lo que se podría esperar al realizar un contorno manual bajo los distintos filtrados. Resultan por tanto 36 volúmenes contorneados por un especialista en oncología radioterápica (segundo autor del trabajo II) con más de veinte años de experiencia.

4.6 Medida del emborronamiento inducido por filtrado. Extensión al emborronamiento por movimiento (trabajo III)

En el **trabajo III** se desarrolla una herramienta para la evaluación cuantitativa y objetiva del grado de emborronamiento de la imagen PET. La necesidad de esta herramienta aparece, incidentalmente, en la evaluación de la preservación de los bordes al ser aplicados diferentes procedimientos de reducción de ruido. Además, se extiende su utilización al considerar bordes en movimiento. Esto permite su utilización en áreas diferentes para las que fue inicialmente pensado.

El procedimiento consiste en valorar la respuesta de los bordes a un operador derivada Gaussiana direccional. Este operador derivada, realiza un filtrado en la dirección en que se aplica (escalado), reduciendo la influencia del ruido. Para obtener aproximación sub-pixel, como paso previo, se realiza un remuestreo de la imagen mediante técnicas de interpolación.

El borde de un objeto (volumen de captación) se modela como una función escalón degradada por una función Gaussiana, este es un modelo ampliamente utilizado. La respuesta de este borde al operador, aplicado en la dirección de máxima variación, es otra Gaussiana, en la que se puede medir el ancho a mitad de altura (FWHM). El estimador del emborronamiento es el promedio de todos los FWHM de todos los bordes encontrados. Al considerar objetos en movimiento, en cada punto o borde

aparecen nuevos picos que se aproximan a Gaussianas (**ver figura 1 del trabajo III**). Bajo unas premisas se puede estimar, en cada punto, el ensanchamiento debido al movimiento. La direccionalidad del operador permite tener una percepción de si hay direcciones especialmente emborronadas frente a otras. Con estos argumentos, el **trabajo III** desarrolla un procedimiento sencillo y novedoso que mide la borrosidad en imagen clínica.

Para su evaluación se utilizaron adquisiciones en maniquí IEC Body Phantom 2001, con diferentes relaciones esfera-fondo. Para considerar bordes degradados por el movimiento, se colocó el maniquí anterior sobre la plataforma móvil *Quasar Respiratory Motion Assay* (Quasar, Modus Medical Devices), donde se realizaron adquisiciones con movimientos sinusoidal de amplitudes que van desde los 3 mm a los 15 mm. Finalmente, se muestran varios ejemplos de aplicación en diferentes entornos clínicos.

5 Resultados y Discusión integradora

La reducción del ruido es un aspecto importante previo a la utilización de la imagen PET. Esta reducción del ruido debe realizarse sin comprometer la capacidad clínica de la misma.

En el **trabajo I** se ha desarrollado un nuevo procedimiento de reducción de ruido no-lineal basado en la representación wavelet, que se presenta como alternativa al filtrado post-reconstrucción habitual. El procedimiento realiza una contracción de los coeficientes wavelet espacialmente adaptativa, que considera explícitamente la correlación con los píxeles vecinos.

Del estudio en un maniquí homogéneo se observa que el procedimiento cumple la invariancia en el número de fotones, con un decrecimiento por debajo del 2% en todos los casos (**tabla 2 del trabajo I**). Conforme aumenta la concentración de actividad este valor disminuye hasta estar por debajo del 1%. Esta diferencia entre el número de fotones antes y después de la aplicación del filtrado está muy por debajo del nivel de ruido, de manera que, no compromete la utilidad clínica de la imagen. Aunque no es analizado en este trabajo, se observa que el filtro propuesto tiene propiedades de preservación de bordes (**figura 2 del trabajo I**).

La preservación de los valores de captación se muestra en la **tabla 3 del trabajo I**, donde se compara el filtrado propuesto con el filtro habitual Gaussiano en términos de los coeficientes de recuperación (RC), usando como referencia la imagen sin filtrar. Al aplicar el filtro Gaussiano, los valores de RC disminuyen del orden del 10%; mientras que, en el caso del filtro propuesto, la pérdida es del orden del 5% en el peor de los casos. También, en el estudio en el maniquí IEC de insertos calientes, se observa una fuerte ganancia del contraste relativo entre las esferas y el fondo radiactivo del filtro propuesto frente al habitual, **tabla 4 del trabajo I**. Como se ve en la tabla, la fuerte reducción del ruido en la región de fondo explica la ganancia obtenida en el contraste.

El método de filtrado propuesto opera reconociendo las regiones “significativas” (como por ejemplo, bordes y regiones de captación) y reduciendo el umbral aplicado a los coeficientes en estos.

La valoración de la imagen clínica en el **trabajo I**, se ha realizado aplicando el procedimiento en 48 pacientes con diferentes patologías (pulmón, gástrico,

cabeza/cuello y ginecológicas). En cada estudio se tomaron al menos 12 ROIs repartidas en hígado, pulmón, mediastino (regiones de referencia) y captación tumoral, si la tenía.

Para estas regiones de referencia, la ganancia en términos de SNR es mostrada en la **tabla 5 del trabajo I**. Es remarcable, la ganancia en el caso del pulmón, alrededor del 50% ($p < 0.05$). Para el hígado y el mediastino, la ganancia en la SNR, está en torno al 15% ($p < 0.05$). Es importante que esta ganancia no se realice a expensas de una disminución del contraste relativo, que indicaría un sobre-filtrado. Para valorar esto, en la **tabla 6 del trabajo I**, se muestran los contrastes relativos entre pulmón-hígado, mediastino-hígado y pulmón-mediastino, mostrando en todos ellos una ganancia muy superior a la que ofrece el filtrado Gaussiano habitual. Los valores de captación muestran una reducción en promedio respecto de la imagen no filtrada en torno al 2.6% para los valores medios y al 4.5% para los valores máximos, esta reducción es muy inferior (la mitad) que la que se produce con el filtrado habitual (**figura 4 del trabajo I**).

En (Turkheimer *et al* 2008) se reporta un incremento de la SNR en hígado y pulmón del 45% con un decrecimiento de los valores de captación del 5% (conjunto de datos: 4 pacientes cuerpo-entero) y en (Le Pogam *et al* 2013) un incremento de la SNR en mediastino e hígado en torno al 15%-20% (conjunto de datos: 10 pacientes) con una pérdida de señal de 1.6%. El **trabajo I** muestra valores comparables, es por tanto, una solución alternativa como filtro post-reconstrucción.

En la discusión de este trabajo se planteaba la posible utilidad de métodos de reducción de ruido, como el presentado, en tareas como la segmentación. Esto se ha considerado en el **trabajo II**.

En el **trabajo II**, se presenta una mejora del procedimiento de reducción de ruido que considera implícitamente el contexto en 3D. Para esto utiliza una particular representación wavelet en tres dimensiones descrita por (Selesnick *et al* 2005). Esta mejora se presenta en el marco de la segmentación automática comparando el filtro propuesto con varios filtrados en diferentes esquemas de segmentación. El filtro propuesto muestra mejores resultados en todos los escenarios considerados (**figura 4 del trabajo II** y **figura 5 del trabajo II**). Aunque las diferencias respecto a los otros filtros con características de preservación de bordes, bilateral y difusión anisotrópica, no son estadísticamente significativas; se observa una clara mejoría del resultado de

la segmentación. El procedimiento descrito en este trabajo también resulta más adaptativo a la magnitud del ruido (estabilidad), con una tasa de error media del orden del 29% para los insertos irregulares (número de píxeles falsos/número píxeles ciertos), frente al 34% y 37% de los filtros bilateral y de difusión respectivamente y del 56% para el filtro Gaussiano más extendido (con FWHM de 5mm) (**tabla 5 del trabajo II**). En la serie clínica se realizó un ejercicio para valorar la influencia del filtrado en el contorno manual, la mayor coincidencia con la lesión simulada se produce cuando se utilizan filtrados eficientes con buenas características de preservación de bordes (**tabla 6 del trabajo II**). Sin embargo, dado el bajo número de volúmenes contorneados no se puede extraer conclusiones más allá de cierta “incomodidad” con algunos filtros, que afectaría al resultado del contorno.

Hay ciertos métodos de segmentación automática que consideran el ruido en su modelo estadístico (Hatt *et al* 2011). En estos métodos avanzados este pre-procesado podría ser innecesario. También en la **tablas 3, 4 y 5 del trabajo II** se observan buenos resultados de algunos métodos de segmentación al usar filtros con un bajo suavizado (sin filtrado en la práctica), esto se debe a que no se alteran los bordes.

Por tanto, muchos algoritmos de segmentación podrían mejorar sus resultados simplemente considerando las etapas previas a la segmentación. Con esto se quiere decir, tanto que, los filtros con características de preservación de bordes mejoran, en general, los resultados de la segmentación; como que, con determinados métodos de segmentación, el no-filtrado (que también deja inalterados los bordes) es mejor solución que el filtrado Gaussiano convencional.

En el **trabajo II** se introdujo un índice para la evaluación del emborronamiento que produce el filtrado. Este índice está basado en el trabajo de (Marziliano *et al* 2002). A través del mismo se realiza una caracterización completa del filtro propuesto y de los filtros de comparación, tanto en términos de SNR y pérdida de señal que producen (**tabla 1 del trabajo II**) como en magnitud de emborronamiento que introducen (**tabla 2 del trabajo II**).

La existencia de una herramienta que permita cuantificar cómo resulta de borrosa una imagen puede tener interés. Esto se aborda en el **trabajo III** utilizando un procedimiento novedoso, la propuesta parte de realizar un cambio de escala mediante la aplicación de un operador derivada Gaussiana direccional y medir la respuesta del borde de los objetos.

Como se ve la **tabla 2 del trabajo III**, la herramienta es capaz de detectar las variaciones al aplicar diferentes filtrados Gaussianos. Mostrando un valor monótonamente creciente con el valor del *kernel* aplicado (**figura 2 del trabajo III**). También resulta bastante estable en la elección de parámetros (**figura 3 del trabajo III**). Además, es capaz de “capturar” el emborronamiento por movimiento como se observa en la **tabla 4 del trabajo III**. Una de las propiedades interesantes del método que se propone es que, al utilizar este operador direccional, tenemos una idea de si hay direcciones especialmente emborronadas frente a otras. Esto permite realizar un muestreo angular para determinar direcciones de borrosidad. Esto se ve en la **figura 5 del trabajo III** que muestra los valores medios del índice de emborronamiento distribuidos en 12 direcciones para diferentes amplitudes de movimiento armónico simple. En la dirección del movimiento, el índice muestra un acusado pico cuyo valor crece de forma monótona con la amplitud (**figura 6 del trabajo III**).

Debido a estas ventajas, en la sección de discusión de dicho trabajo, se enumeran una serie de posibles aplicaciones prácticas de este procedimiento de medida de la borrosidad, algunas de estas son:

- Comparación de filtros post-reconstrucción, tanto en maniquí como en imagen clínica. Por ejemplo, se pueden comparar los filtros Gaussianos con kernel de ancho a mitad de altura 3 mm, 5 mm, 5.45 mm y el filtro diseñado en el **trabajo II**, se obtiene un emborronamiento total de 7.1 mm, 8.4 mm, 8.8 mm y 7.0 mm respectivamente, en imagen clínica (**figura 7 del trabajo III**), que indica el bajo emborronamiento inducido por el filtro propuesto.
- También en la **figura 7 del trabajo III** se puede observar también como la lesión en pulmón tiene una dirección “preferida” en ángulos de 30° en la proyección coronal. Esta información podría ser utilizada para estimar márgenes internos asimétricos en el contorno de volúmenes en el proceso radioterápico.

Queremos concluir esta sección planteando la necesidad de futuras investigaciones en el marco propuesto en esta memoria.

De forma paralela al desarrollo tecnológico de la electrónica de adquisición y de los cristales detectores; las técnicas de procesado de la imagen PET juegan un papel importante en el incremento de su utilidad clínica. La razón de esto es que permiten una mejora rápida, práctica y en muchos casos más barata, de la imagen y de la información que contiene.

Un ejemplo de esto es en la optimización de la dosis de radiación. No son frecuentes estas consideraciones para pacientes individuales en PET. Hay varias estrategias para su introducción, una de ellas puede ser la mejora de la calidad de la imagen en aquellos casos en los que esta es sub-óptima. Errores en la administración del radiofármaco, fallos del equipo de adquisición o debidas a las condiciones del paciente producen en la rutina clínica casos de estudios sub-óptimos. El empleo de técnicas de procesamiento que eviten la repetición del estudio, conducirían a la reducción de la dosis individual y también la dosis colectiva.

En (Schrevens 2004) se demuestra el aumento en la exactitud diagnóstica en la detección del cáncer de pulmón cuando se cuenta con la información metabólica adicional de la imagen PET, frente al CT valorado de forma aislada. Esto sugiere la posibilidad de la utilización de la imagen de PET/CT en aplicaciones de *screening*. En (Schaefferkoetter *et al* 2015) se estudia esta posibilidad y se valora la capacidad diagnóstica de las adquisiciones de bajas-cuentas, con el objeto de reducir la dosis de radiación. Técnicas de reducción de ruido como las descritas podrían ser relevantes en este tipo de adquisiciones.

El uso de imagen PET dentro del proceso radioterápico para el contorneo de volúmenes blanco de radiación es un paso crucial dentro del mismo. En este sentido, hay que destacar el fuerte incremento de los procedimientos hipofraccionados en la última década; donde grandes dosis de radiación se imparten en muy pocas sesiones de radioterapia. En estos casos es necesario el contorneo preciso de los volúmenes de interés considerando las heterogeneidades dentro del volumen de captación (*dose painting*). Esto unido a las modernas técnicas de irradiación, hace aumentar la eficacia de la terapia, minimizando la dosis a los tejidos sanos. Ya ha sido señalado que este proceso de segmentación se ve reforzado al considerar las etapas previas post-reconstrucción.

En los últimos cinco años, los estudios sobre la valoración de la respuesta tumoral se han volcado en la incorporación de parámetros cuantitativos ocultos a la capacidad visual asociados a la textura de la imagen PET. La nueva ciencia emergente, conocida como radiómica (Lambin *et al* 2012), ofrece la seductora expectativa de obtener una larga lista de parámetros de información contenidos dentro del volumen de captación. El análisis multiresolución proporciona ventajas en el procesamiento de

reconocimiento de patrones o texturas y podría tener un papel importante en este tipo de estudios (Parekh and Jacobs 2016).

Dentro de estos cambios emergentes, es interesante el uso de herramientas que permitan el manejo de los datos mediante inteligencia artificial. Este campo del procesamiento de imagen mediante técnicas de aprendizaje automático (*machine learning* y específicamente, *deep learning*) se está aplicando con éxito a la imagen médica en segmentación, reconocimiento de señales, reconstrucción, etc.(Bernal *et al* 2019), y también en reducción de ruido en la imagen PET (Gong *et al* 2019). Una barrera para la aplicación de estos procedimientos en la imagen clínica es la gran cantidad de imágenes que suelen ser necesarias para el entrenamiento de la red neuronal. En este sentido, el análisis multiresolución a través de la transformada wavelet puede ofrecer una valiosa ayuda (Kang *et al* 2017).

Estos sugerentes estudios son áreas de mejora, en los que la suma de los trabajos realizados en esta memoria puede proporcionar un *espacio de trabajo* idóneo para la investigación y nuevos desarrollos.

6 Conclusiones

1. Se ha desarrollado un procedimiento de reducción de ruido para la imagen PET que tiene en cuenta de forma explícita las características de este tipo de imagen. Este procedimiento se adapta a la cantidad de ruido presente y no requiere de optimización de parámetros.
2. El método propuesto se ha extendido para considerar la textura directamente en 3D utilizando una representación wavelet con mayor direccionalidad. Esto supone una mejora, tanto desde el punto de vista formal como aumentando la fiabilidad en la preservación de los bordes de los objetos de captación. Se ha analizado este último aspecto con, lesiones regulares e irregulares, en diferentes entornos radiactivos con varios niveles de ruido.
3. Se ha señalado la influencia de la etapa de filtrado en la segmentación. Se obtiene que, no sólo el ruido, sino la manera de reducirlo, puede tener influencia en el resultado final. Demostrando que:
 - en muchos de ellos, la exactitud de la segmentación puede verse reforzarse con el filtrado que se aplique.
 - en algunos casos, la etapa de filtrado puede ser innecesaria, incluso, contraproducente si produce una modificación del volumen de interés. Por ejemplo, por el ensanchamiento de los volúmenes que produce el filtro Gaussiano.
 - los filtros con mejores propiedades de preservación de bordes, como el método propuesto, dan mejores resultados.
4. En esta memoria se ha desarrollado una nueva herramienta para la evaluación del emborronamiento en imagen final (imagen clínica). Este procedimiento, basado en el análisis de los bordes de captación, es rápido, intuitivo y de fácil aplicación; sin embargo, bajo su aparente simplicidad, se han encontrado un gran número de aplicaciones prácticas. Además, esta herramienta permite la medida de la borrosidad cinética; que abre un campo de aplicación más allá de las consideraciones iniciales.

7 Bibliografía

- Abdoli M, Dierckx R A J O and Zaidi H 2013 Contourlet-based active contour model for PET image segmentation *Med. Phys.* **40** 82507 Online: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.4816296>
- Angelis G I, Gillam J E, Kyme A Z, Fulton R R and Meikle S R 2018 Image-based modelling of residual blurring in motion corrected small animal PET imaging using motion dependent point spread functions *Biomed. Phys. Eng. Express* **4** 35032 Online: doi.org/10.1088/2057-1976/aab922
- Anscombe F J 1948 The Transformation of Poisson, Binomial and Negative-Binomial Data *Biometrika* **35** 246–54 Online: doi.org/10.2307/2332343
- Avril N E and Weber W A 2005 Monitoring response to treatment in patients utilizing PET *Radiol. Clin. North Am.* **43** 189–204 Online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033838904001836>
- Bagci U and Mollura D J 2013 Denoising PET Images Using Singular Value Thresholding and Stein's Unbiased Risk Estimate *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* vol 8151 LNCS pp 115–22 Online: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-40760-4_15
- Barrett H H, Wilson D W and Tsui B M W 1994 Noise properties of the EM algorithm. I. Theory *Phys. Med. Biol.* **39** 833–46 Online: doi.org/10.1088/0031-9155/39/5/004
- Bastiaannet E, Groen H, Jager P ., Cobben D C ., van der Graaf W T ., Vaalburg W and Hoekstra H . 2004 The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis *Cancer Treat. Rev.* **30** 83–101 Online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030573720300152X>
- Belhassen S and Zaidi H 2010 A novel fuzzy C-means algorithm for unsupervised heterogeneous tumor quantification in PET *Med. Phys.* **37** 1309–24 Online: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.3301610>
- Bernal J, Kushibar K, Asfaw D S, Valverde S, Oliver A, Martí R and Lladó X 2019 Deep convolutional neural networks for brain image analysis on magnetic resonance imaging: a review *Artif. Intell. Med.* **95** 64–81 Online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0933365716305206>
- Berthon B, Häggström I, Apte A, Beattie B J, Kirov A S, Humm J L, Marshall C, Spezi E, Larsson A and Schmidtlein C R 2015 PETSTEP: Generation of synthetic PET lesions for fast evaluation of segmentation methods *Phys. Medica* **31** 969–80 Online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.07.139>
- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen W J G, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen F J, Barrington S F, Pike L C, Weber W A, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe K J, Holbrook S, Graham M M, Testanera G, Hoekstra O S, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra C J, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A and Krause B J 2015 FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 328–54 Online: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-014-2961-x>

- Cabello J and Ziegler S I 2018 Advances in PET/MR instrumentation and image reconstruction *Br. J. Radiol.* **91** 20160363 Online: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr.20160363>
- Castro P, Huerga C, Chamorro P, Garayoa J, Roch M and Pérez L 2018 Caracterización y simulación de ruido en las imágenes de PET reconstruidas con OSEM: desarrollo de un método para la generación de imágenes sintéticas *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* **37** 229–36 Online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2253654X17301580>
- Chang S G, Bin Yu and Vetterli M 2000a Adaptive wavelet thresholding for image denoising and compression *IEEE Trans. Image Process.* **9** 1532–46 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/862633/>
- Chang S G, Bin Yu and Vetterli M 2000b Spatially adaptive wavelet thresholding with context modeling for image denoising *IEEE Trans. Image Process.* **9** 1522–31 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/862630/>
- Delgado-Bolton R C, Fernández-Pérez C, González-Maté A and Carreras J L 2003 Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J. Nucl. Med.* **44** 1301–14 Online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12902422>
- Donoho D L 1995 De-noising by soft-thresholding *IEEE Trans. Inf. Theory* **41** 613–27 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/382009/>
- Donoho D L and Johnstone J M 1994 Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage *Biometrika* **81** 425–55 Online: <http://biomet.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/biomet/81.3.425>
- Foster B, Bagci U, Luna B, Dey B, Bishai W, Jain S, Xu Z and Mollura D J 2013 Robust segmentation and accurate target definition for positron emission tomography images using Affinity Propagation 2013 *IEEE 10th International Symposium on Biomedical Imaging (IEEE)* pp 1461–4 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6556810/>
- Foster B, Bagci U, Mansoor A, Xu Z and Mollura D J 2014 A review on segmentation of positron emission tomography images *Comput. Biol. Med.* **50** 76–96 Online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010482514001000>
- Geets X, Lee J A, Bol A, Lonneux M and Grégoire V 2007 A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **34** 1427–38 Online: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-006-0363-4>
- de Geus-Oei L-F, van der Heijden H F M, Corstens F H M and Oyen W J G 2007 Predictive and prognostic value of FDG-PET in nonsmall-cell lung cancer *Cancer* **110** 1654–64 Online: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22979>
- Gong K, Guan J, Liu C-C and Qi J 2019 PET Image Denoising Using a Deep Neural Network Through Fine Tuning *IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci.* **3** 153–61 Online: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8502864/>
- Gregoire V and Chiti A 2010 PET in radiotherapy planning: Particularly exquisite test or pending and experimental tool? *Radiother. Oncol.* **96** 275–6 Online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814010004226>
- Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O and Visvikis D 2011 PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study *Eur. J. Nucl. Med. Mol.*

- Imaging* **38** 663–72 Online: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-010-1688-6>
- Hatt M, Lee J A, Schmidtlein C R, Naqa I E, Caldwell C, De Bernardi E, Lu W, Das S, Geets X, Gregoire V, Jeraj R, MacManus M P, Mawlawi O R, Nestle U, Pugachev A B, Schöder H, Shepherd T, Spezi E, Visvikis D, Zaidi H and Kirov A S 2017a Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211 *Med. Phys.* **44** e1–42 Online: <http://doi.wiley.com/10.1002/mp.12124>
- Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan P E, Le Rest C C and Visvikis D 2017b Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44** 151–65 Online: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-016-3427-0>
- Heil C 1993 Ten Lectures on Wavelets (Ingrid Daubechies) *SIAM Rev.* **35** 666–9 Online: <http://epubs.siam.org/doi/10.1137/1035160>
- Hofheinz F, Langner J, Beuthien-Baumann B, Oehme L, Steinbach J, Kotzerke J and van den Hoff J 2011 Suitability of bilateral filtering for edge-preserving noise reduction in PET *EJNMMI Res.* **1** 23 Online: <http://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/2191-219X-1-23>
- Kang E, Min J and Ye J C 2017 A deep convolutional neural network using directional wavelets for low-dose X-ray CT reconstruction *Med. Phys.* **44** e360–75 Online: <http://doi.wiley.com/10.1002/mp.12344>
- Kidera D, Kihara K, Akamatsu G, Mikasa S, Taniguchi T, Tsutsui Y, Takeshita T, Maebatake A, Miwa K and Sasaki M 2016 The edge artifact in the point-spread function-based PET reconstruction at different sphere-to-background ratios of radioactivity *Ann. Nucl. Med.* **30** 97–103 Online: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-015-1036-9>
- Konstantinides K, Natarajan B and Yovanof G S 1997 Noise estimation and filtering using block-based singular value decomposition *IEEE Trans. Image Process.* **6** 479–83 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/557359/>
- Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout R G P M, Granton P, Zegers C M L, Gillies R, Boellard R, Dekker A and Aerts H J W L 2012 Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis *Eur. J. Cancer* **48** 441–6 Online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804911009993>
- Lee J A, Geets X, Gregoire V and Bol A 2008 Edge-Preserving Filtering of Images with Low Photon Counts *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **30** 1014–27 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/4429181/>
- Li H, Thorstad W L, Biehl K J, Laforest R, Su Y, Shoghi K I, Donnelly E D, Low D A and Lu W 2008 A novel PET tumor delineation method based on adaptive region-growing and dual-front active contours *Med. Phys.* **35** 3711–21 Online: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.2956713>
- Liu H, Wang K and Tian J 2016 Postreconstruction filtering of 3D PET images by using weighted higher-order singular value decomposition *Biomed. Eng. Online* **15** 102 Online: <http://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-016-0221-y>
- Love C, Tomas M B, Tronco G G and Palestro C J 2005 FDG PET of Infection and

- Inflammation *RadioGraphics* **25** 1357–68 Online:
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.255045122>
- Makitalo M and Foi A 2013 Optimal Inversion of the Generalized Anscombe Transformation for Poisson-Gaussian Noise *IEEE Trans. Image Process.* **22** 91–103 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6212354/>
- Mallat S 2009 *A Wavelet Tour of Signal Processing* (Elsevier) Online:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123743701X00018>
- Mallat S G 1989 A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **11** 674–93 Online:
<http://ieeexplore.ieee.org/document/192463/>
- Mansoor A, Bagci U and Mollura D J 2014 Optimally Stabilized PET Image Denoising Using Trilateral Filtering *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* vol 8673 LNCS (Springer International Publishing) pp 130–7 Online:
http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-10404-1_17
- Martí-Climent J M, Prieto E, Domínguez-Prado I, García-Velloso M J, Rodríguez-Fraile M, Arbizu J, Vigil C, Caicedo C, Peñuelas I and Richter J A 2013 Contribution of time of flight and point spread function modeling to the performance characteristics of the PET/CT Biograph mCT scanner *Rev. Española Med. Nucl. e Imagen Mol. (English Ed.)* **32** 13–21 Online:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2253808912001541>
- Marziliano P, Dufaux F, Winkler S and Ebrahimi T 2002 A no-reference perceptual blur metric *Proceedings. International Conference on Image Processing* vol 1 (IEEE) p III-57-III-60 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/1038902/>
- McGurk R J, Smith V A, Bowsher J, Lee J A and Das S K 2013 Influence of filter choice on 18F-FDG PET segmentation accuracy determined using generalized estimating equations *Phys. Med. Biol.* **58** 3517–34 Online: doi.org/10.1088/0031-9155/58/11/3517
- Moses W W 2011 Fundamental limits of spatial resolution in PET *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.* **648**
- Naqa I El, Low D A, Bradley J D, Vicic M and Deasy J O 2006 Deblurring of breathing motion artifacts in thoracic PET images by deconvolution methods *Med. Phys.* **33** 3587–600 Online: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.2336500>
- Parekh V and Jacobs M A 2016 Radiomics: a new application from established techniques *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.* **1** 207–26 Online:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23808993.2016.1164013>
- Perona P and Malik J 1990 Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **12** 629–39 Online:
<http://ieeexplore.ieee.org/document/56205/>
- Le Pogam A, Hanzouli H, Hatt M, Cheze Le Rest C and Visvikis D 2013 Denoising of PET images by combining wavelets and curvelets for improved preservation of resolution and quantitation *Med. Image Anal.* **17** 877–91 Online:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1361841513000716>
- Portilla J 2004 Full blind denoising through noise covariance estimation using gaussian scale mixtures in the wavelet domain *2004 International Conference on Image*

- Processing, 2004. ICIP '04. vol 2*(IEEE)pp 1217–20 Online:
<http://ieeexplore.ieee.org/document/1419524/>
- Rahmim A, Qi J and Sossi V 2013 Resolution modeling in PET imaging: Theory, practice, benefits, and pitfalls *Med. Phys.* **40** 64301 Online:
<http://doi.wiley.com/10.1118/1.4800806>
- Razifar P, Sandström M, Schnieder H, Långström B, Maripuu E, Bengtsson E and Bergström M 2005 Noise correlation in PET, CT, SPECT and PET/CT data evaluated using autocorrelation function: a phantom study on data, reconstructed using FBP and OSEM *BMC Med. Imaging* **5** 5 Online:
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2342-5-5.pdf>
- Robertson C 2012 Theory and practical recommendations for autocorrelation-based image correlation spectroscopy *J. Biomed. Opt.* **17** 80801 Online:
doi.org/10.1117/1.JBO.17.8.080801
- Rodríguez Rieiro C and Carreras Delgado J L 2014 Revisión de las indicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET). Criterios de uso adecuado. *Minist. Sanidad, Serv. Soc. e Igualdad. Unidad Evaluación Tecnol. Sanit. la Comunidad Madrid. 2014. Inf. Evaluación Tecnol. Sanit.* Online:
http://www.comunidad.madrid/sites/default/files/revision_de_las_indicaciones_de_la_tomografia_por_emision_de_positrones_pet._criterios_de_uso_adecuado_0.pdf
- Rousset O G, Ma Y and Evans A C 1998 Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. *J. Nucl. Med.* **39** 904–11 Online:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9591599>
- Rowe R W and Dai S 1992 A pseudo-Poisson noise model for simulation of positron emission tomographic projection data *Med. Phys.* **19** 1113–9 Online:
<http://doi.wiley.com/10.1118/1.596774>
- Schaefferkoetter J D, Yan J, Townsend D W and Conti M 2015 Initial assessment of image quality for low-dose PET: evaluation of lesion detectability *Phys. Med. Biol.* **60** 5543–56 Online: doi.org/10.1088/0031-9155/60/14/5543
- Schrevels L 2004 The Role of PET Scan in Diagnosis, Staging, and Management of Non-Small Cell Lung Cancer *Oncologist* **9** 633–43 Online:
<http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.9-6-633>
- Selesnick I W, Baraniuk R G and Kingsbury N C 2005 The dual-tree complex wavelet transform *IEEE Signal Process. Mag.* **22** 123–51 Online:
<http://ieeexplore.ieee.org/document/1550194/>
- Shidahara M, Ikoma Y, Kershaw J, Kimura Y, Naganawa M and Watabe H 2007 PET kinetic analysis: wavelet denoising of dynamic PET data with application to parametric imaging *Ann. Nucl. Med.* **21** 379–86 Online:
<http://link.springer.com/10.1007/s12149-007-0044-9>
- Soares E J, Byrne C L and Glick S J 2000 Noise characterization of block-iterative reconstruction algorithms. I. Theory *IEEE Trans. Med. Imaging* **19** 261–70 Online:
<http://ieeexplore.ieee.org/document/848178/>
- Tarantola G, Zito F and Gerundini P 2003 PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. *J. Nucl. Med.* **44** 756–69 Online:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732678>

- Teymurazyan A, Riauka T, Jans H-S and Robinson D 2013 Properties of Noise in Positron Emission Tomography Images Reconstructed with Filtered-Backprojection and Row-Action Maximum Likelihood Algorithm *J. Digit. Imaging* **26** 447–56 Online: <http://link.springer.com/10.1007/s10278-012-9511-5>
- Tohme M S and Qi J 2009 Iterative image reconstruction for positron emission tomography based on a detector response function estimated from point source measurements *Phys. Med. Biol.* **54** 3709–25 Online: doi.org/10.1088/0031-9155/54/12/007
- Toufik B and Mokhtar N 2012 The Wavelet Transform for Image Processing Applications *Advances in Wavelet Theory and Their Applications in Engineering, Physics and Technology* ed D Baleanu (InTech) Online: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-wavelet-theory-and-their-applications-in-engineering-physics-and-technology/the-wavelet-transform-for-image-processing-applications>
- Turkheimer F E, Boussion N, Anderson A N, Pavese N, Piccini P and Visvikis D 2008 PET Image Denoising Using a Synergistic Multiresolution Analysis of Structural (MRI/CT) and Functional Datasets *J. Nucl. Med.* **49** 657–66 Online: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.107.041871>
- Turkheimer F E, Brett M, Visvikis D and Cunningham V J 1999 Multiresolution Analysis of Emission Tomography Images in the Wavelet Domain *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **19** 1189–208 Online: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1097/00004647-199911000-00003>
- Vandenberghe S, Mikhaylova E, D'Hoe E, Mollet P and Karp J S 2016 Recent developments in time-of-flight PET *EJNMMI Phys.* **3** 3 Online: <http://www.ejnmiphys.com/content/3/1/3>
- Wagner R F, Smith S W, Sandrik J M and Lopez H 1983 Statistics of Speckle in Ultrasound B-Scans *IEEE Trans. Sonics Ultrason.* **30** 156–63 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/document/1539480/>
- Weber W A 2005 Use of PET for Monitoring Cancer Therapy and for Predicting Outcome *J. Nucl. Med.* **46** 983–95 Online: <http://jnm.snmjournals.org/content/46/6/983.long>
- Wilson D W and Tsui B M W 1993 Noise properties of filtered-backprojection and ML-EM reconstructed emission tomographic images *IEEE Transactions on Nuclear Science* vol 40pp 1198–203 Online: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=256736>
- Xu Q, Yuan K and Ye D 2011 Respiratory motion blur identification and reduction in ungated thoracic PET imaging *Phys. Med. Biol.* **56** 4481–98 Online: doi.org/10.1088/0031-9155/56/14/016

8 Apéndice

Detalles de la transformada wavelet y el análisis multiresolución

En este apéndice se añaden algunos detalles sobre la transformada wavelet y el análisis multiresolución (MRA). La intención es mostrar el camino desde el soporte matemático de la teoría de aproximación de funciones a la computación en la práctica del MRA utilizado en esta tesis. Por esto, no es objeto de esta sección detenerse en exceso en el desarrollo matemático; asimismo se ha cometido alguna licencia en la notación en aras de la sencillez. Hay una amplia bibliografía generada en la última década. Se han seleccionado cuatro de ellas. El concepto de análisis multiresolución fue primero introducido por (Mallat 1989) y primera referencia rigurosa; del mismo autor en (Mallat 2009) se ofrece un contenido amplio del soporte matemático de la transformada wavelet. Con un nivel matemático inferior, pero de cómoda lectura se encuentra (Toufik and Mokhtar 2012) y, con aplicación específica a la imagen PET, (Turkheimer *et al* 1999). La mayor parte de lo que viene a continuación puede obtenerse de estas.

Combinación lineal

La transformada wavelet resulta de la teoría general de aproximación de funciones mediante combinación lineal. Es decir, una señal $f(x)$ de cuadrado diferenciable:

$$(A.1) \quad \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) dx < \infty \Leftrightarrow f(x) \in L^2(\mathbb{R})$$

Con el producto interno de dos funciones f, g definido como:

$$(A.2) \quad \langle f, g \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) \cdot g(x) dx$$

Si se tiene una base de funciones ortonormal: $\{\phi_k\}$ en $L^2(\mathbb{R})$, entonces $f(x)$ se puede aproximar:

$$(A.3.) \quad f[x] = \sum_K a_k \phi_k$$

Donde los coeficientes se obtienen del producto interno

$$(A.4) \quad a_k = \langle f, \phi_k \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) \cdot \phi_k(x) dx$$

Nota: se ha usado $\langle \phi_i, \phi_j \rangle = \delta_{i,j}$. En lo anterior se han supuesto funciones reales de variable real, en el espacio complejo sería $a_k = \langle f, \bar{\phi}_k \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} f(x) \cdot \bar{\phi}_k^*(x) dx$ siendo $\{\bar{\phi}_k\}$ la base dual de $\{\phi_k\}$. En lo que sigue, se omiten estas apreciaciones.

Transformación de escala

Resolución y escala son conceptos dependientes. La resolución de una imagen limita el mínimo tamaño que se puede visualizar en la misma. Podemos interpretar la escala como la proyección de la imagen mediante un operador **Tr** que transforma la señal a una aproximación de la misma a la resolución **r** que viene definida por los objetos que son visibles en ella. Para describir este operador, definimos en $L^2(\mathbb{R})$ un conjunto de subespacios anidados:

$$(A.5) \quad V_{-\infty} \dots \subset V_{-1} \subset V_0 \subset V_1 \dots \subset V_{\infty} = L^2(\mathbb{R})$$

Entonces **Tr** debe cumplir una serie de condiciones para ser una transformación de escalado:

- i) **Tr** es una transformación lineal y si $g(x)$ es la aproximación de la señal $f(x)$ a la resolución **r** es invariante a **Tr** (*idempotencia*).
- ii) Causalidad: La aproximación a la resolución **r** contiene toda la información necesaria para construir la misma señal a una resolución inferior **r-1**, así: $V_{r-1} \subset V_r$.
- iii) Además, el proyector **Tr** no da privilegio a ninguna resolución. De esta manera las aproximaciones a diferentes resoluciones pueden ser derivadas unas de otras
- iv) A la resolución **r** la aproximación a la señal es de **r** muestras por unidad de longitud (densidad del muestreo).
- v) Cuando la función es trasladada por una longitud proporcional a **r** la aproximación en el nivel **r** es trasladada la misma longitud y con la misma densidad de muestras.
- vi) Cuando la resolución tiende a ∞ la señal aproximada converge con la original, cuando la resolución tiende a 0 la aproximación converge con 0.

Los espacios $L^2(\mathbb{R})$ que verifican i-vi se les llama espacio multiresolución (Mallat 1989). Por conveniencia se define la secuencia de niveles de resolución de forma diádica, es decir, cada escalón de viene dada en pasos $(2^j)_{j \in \mathbb{Z}}$. La notación sería $T_r \equiv T_{2^j}$.

En (Mallat 1989), se demuestra la existencia de una única función ϕ denominada función de escala, definida como:

$$(A.6) \quad \phi_k(t) = \phi(t - k) \text{ Donde: } k \in \mathbb{Z} \text{ y } \phi \in L^2(\mathbb{R})$$

Tal que, para todo cada subespacio definido anteriormente, si $\phi^j(x) = 2^{j/2} \phi(2^j x)$ (propiedad escalado) entonces $\{\phi^j(x - 2^{-j}n)\}_{n \in \mathbb{Z}}$ es una base de V_j . Nótese que en esta expresión el valor del desplazamiento k , se expresa en forma diádica, de manera que, j es el parámetro de dilatación (escalado) y n el índice de desplazamiento.

La dependencia entre niveles j y $j+1$ de la función escalado ϕ se puede ver, dado que:

$$\phi^{j+1}(x) = 2^{\frac{j+1}{2}} \phi(2^{j+1}x) = \sqrt{2} 2^{j/2} \phi(2 \cdot 2^j x)$$

Entonces, la relación entre niveles consecutivos viene dada por:

$$(A.7) \quad \phi_n^{j+1}(x) = \sqrt{2} \phi_n^j(2x)$$

Como ϕ_n^j construye V_j , la proyección T_{2^j} de la señal $f(x)$ sobre este espacio permite escribir $f(x)$ en términos de la base, así:

$$(A.8) \quad T_{2^j}(f)(x) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \langle f, \phi_n^j \rangle \phi_n^j(x)$$

Por tanto la señal $f(x)$ a la resolución j queda caracterizada por el conjunto de coeficientes $\{\langle f, \phi_n^j \rangle\}$. Este conjunto, para que tenga los coeficientes normalizados en cada escala, debe ser multiplicado por $2^{j/2}$. Por tanto:

$$(A.9) \quad C_j = \{2^{j/2} \langle f, \phi_n^j \rangle\} \text{ coeficientes de aproximación discreta de } f(x) \text{ a la resolución } 2^j$$

Modelado de detalles

Por el principio de causalidad $V_j \subset V_{j+1}$, de manera que una descomposición de las distintas escalas de la señal ofrecería información redundante dado que detalles que estén en V_j lo estarán también en V_{j+1} . Es más eficiente procesar a la resolución 2^{j+1}

los detalles que no estén en 2^j . Para ello, existe un espacio vectorial W_j ortogonal a V_j tal que:

$$(A.10) \quad V_j \oplus W_j = V_{j+1}$$

Para computar la proyección de $f(x)$ en W_j se tiene que encontrar su base ortonormal. De la misma manera que antes, existe una función $\psi(x)$ denominada *wavelet-madre*. Definida como:

$$(A.11) \quad \psi_k(t) = \psi(t - k) \text{ Donde: } k \in \mathbb{Z} \text{ y } \psi \in L^2(\mathbb{R})$$

Con la propiedad de escalado: $\psi^j(x) = 2^{j/2} \psi(2^j x)$, de manera que:

$$\psi_n^j: \{\psi(x - 2^{-j}n)\}_{n \in \mathbb{Z}} \text{ es una base de } W_j.$$

Al igual que la expresión (A.8), si P_{W_j} es el operador proyector de $f(x)$ sobre W_j se puede poner en términos de la base:

$$(A.12) \quad P_{W_j}(f)(x) = \sum_{n=-\infty}^{+\infty} \langle f, \psi_n^j \rangle \psi_n^j(x)$$

$P_{W_j}(f)(x)$ muestra los detalles de la señal a la resolución 2^{j+1} , de la misma manera que anteriormente:

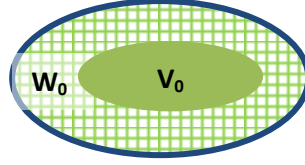
$$(A.13) \quad D_j = \{2^{j/2} \langle f, \psi_n^j \rangle\} \text{ coeficientes discretos de detalle de } f(x) \text{ a la resolución } 2^{j+1}$$

D_j contiene la diferencia de información entre C_{j+1} y C_j . descritos en la expresión (A.9).

Transformada Wavelet Discreta (DWT, por sus siglas en inglés)

Para una escala j dada, el anidamiento entre los niveles vecinos viene descrito por la anterior expresión (A.10). Que se interpreta como: la aproximación V_{j+1} , viene dada por la suma directa de los subespacios ortogonales, V_j que proporciona la aproximación de la señal y W_j que contendría la información fina de los detalles. Esto se muestra en la figura A-1, donde se representan el anidamiento entre la aproximación y los detalles para 2 niveles. Como se observa, existe una manera recursiva de obtener unos niveles a partir de otros.

Nivel 1: $V_1 = V_0 \oplus W_0$



Nivel 2: $V_2 = V_1 \oplus W_1 = V_0 \oplus W_0 \oplus W_1$

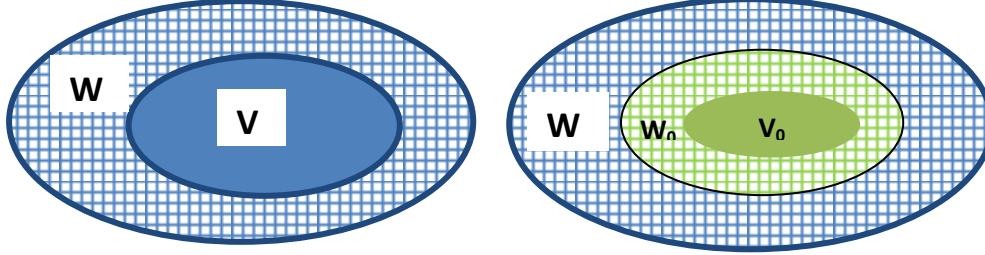


Figura A-1. Descomposición L^2 en subespacios anidados. Arriba Nivel 1 como suma de aproximación V_0 y detalle W_0 . Abajo Nivel 2 como suma del nivel 1 y detalle W_1 .

De acuerdo con lo anterior, en 1-D, la DWT descompone una señal $f \in L^2(\mathbb{R})$ de la siguiente manera:

$$(A.14) \quad f(x) = \sum_k c_j(k) \cdot \phi_{j,k}(x) + \sum_{n=j} \sum_k d_n(k) \cdot \psi_{n,k}(x)$$

Donde, los coeficientes c y d se computan como los productos internos:

$$c_j(k) = \langle f, \phi_{j,k} \rangle \quad y \quad d_n(k) = \langle f, \psi_{n,k} \rangle$$

Los coeficientes c_k y d_n son los coeficientes discretos de la transformada wavelet de la función $f(x)$ (expresiones (A.9) y (A.13)).

Implementación. Relación entre wavelet y función de escala

Hay una evidente relación entre el wavelet asociado a la función de escala que todavía no se ha hecho explícita y que conduce a una manera efectiva de obtener los coeficientes. Para ello, volviendo a las bases de la representación. Se tiene que $\{\phi_n^j\}$ y $\{\psi_n^j\}$ generan V_j y W_j , respectivamente. Según (A.10) $V_j \subset V_{j+1}$, por tanto, $\{\phi_n^{j+1}\}$ es una base ortonormal de V_j .

$$\phi_n^j = \sum_k \langle \phi_n^j, \phi_k^{j+1} \rangle \phi_k^{j+1}$$

Recordando la propiedad de la relación entre niveles (A.7) se puede poner:

$$(A.15) \quad \phi = \sum_k h(k) \sqrt{2} \phi(2x - k)$$

Que se puede ver como una convolución, siendo $h(n)$ el filtro; el cual, dado que $\phi(2x)$ tiene mayor resolución que $\phi(x)$, se trata de un filtro pasa-baja. Con el mismo argumento, $W_j \subset V_{j+1}$, por tanto $\{\phi_n^{j+1}\}$ es también base de W_j de manera que las wavelet:

$$(A.16) \quad \psi = \sum_k g(k) \sqrt{2} \phi(2x - k)$$

Dada la ortogonalidad de W_j y V_j se tiene que $g(k)$ es un filtro pasa-alta.

Las ecuaciones (A.15) y (A.16) son el núcleo para la construcción de las bases *wavelet* (Heil 1993). Los filtros h y g están relacionados por

$$(A.17) \quad g(k) = (-1)^k h(1 - k)$$

Esta expresión indica que h y g se comportan como filtros espejo en cuadratura: $h(k)$ se comportaría como un filtro pasa-baja (pasa las aproximaciones, V_j) y $g(k)$ un filtro pasa alta (pasa los detalles, W_j). La computación de los coeficientes en la ecuación (A.14) consiste en aplicar a la señal $f(x)$ los filtros pasa-alta y pasa-baja, y posterior escalado (*downsampling*). Esto se ha representado en la figura A-2 en 1-D. La señal f se descompone en distintos niveles por la aplicación de los filtros **H** y **G**.

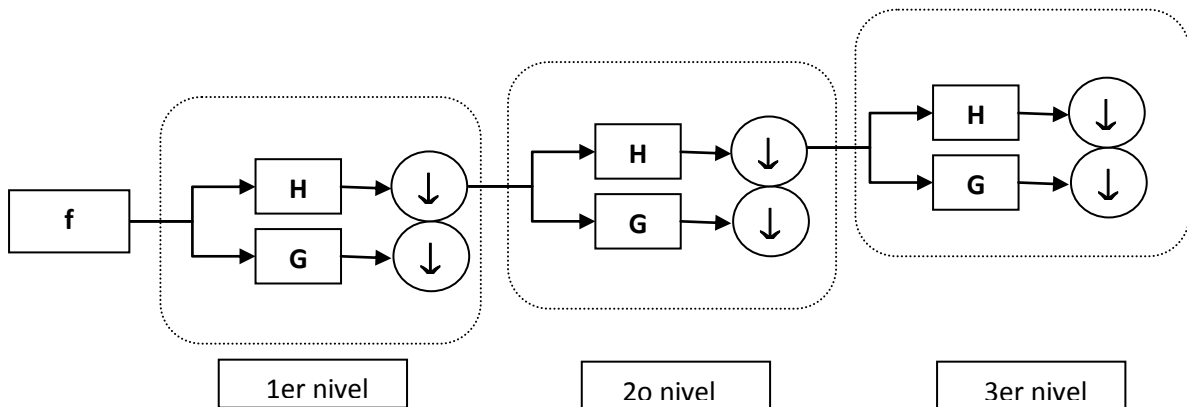


Figura A-2. Esquema de DWT (Transformada Discreta Wavelet).

H y **G** son respectivamente los filtros pasa-baja y pasa alta. La relación entre ellos es la de dos filtros espejo en cuadratura, de manera que dividen la frecuencia de la señal en dos. El dominio frecuencial de cada nivel se reduce un factor 2 respecto del anterior. Esta división del contenido frecuencias supone que para que no exista

redundancia de datos se aplique a continuación un proceso de *downsampling* por un factor de 2 (término genérico en inglés para referirnos a la operación de *decimación*, representado por círculos) que elimina la información redundante (supone eliminar simplemente los píxeles impares –o pares-).

Notas sobre reconstrucción y la ortonormalidad

Como se ha visto, la descomposición de la señal se reduce a dos operaciones básicas en el procesamiento de señales digitales: filtrado y downsampling. La expresión (A.17) asegura que, al estar los filtros en cuadratura, la señal original se puede recuperar siguiendo el camino inverso. Para ello se requiere de las operaciones inversas: filtrado y *upsampling* (término genérico en inglés para referirnos al remuestreo por interpolación).

En el desarrollo mostrado, se ha partido de la condición de ortonormalidad de la base, que conduce a la expresión (A.17). Esta condición de ortonormalidad puede ser relajada permitiendo una implementación mediante bases bi-ortonormales. Esta fuera del objetivo de este apéndice ahondar en este tipo de bases. Además de la estructura mostrada en la figura A-2, existe un gran número de implementaciones diferentes para determinar los coeficientes. En las referencias indicadas al principio de la sección se pueden encontrar detalles de las mismas.

Para finalizar este apéndice nos quedan tres breves notas de índole práctico.

Transformada Wavelet Estacionaria (SWT, por sus siglas en inglés)

También denominada sin decimación. Esta modificación corrige la falta de invarianza de la transformada wavelet discreta. La manera de computar esto no es muy diferente de la anterior: se suprime la etapa de decimación, manteniendo el número de coeficientes en cada escala (cuyo número se reducía un factor 2 tras la aplicación del filtro) y se utilizan versiones interpoladas de los filtros h y g de cada nivel. Así, a costa de la redundancia de datos se mantienen las coordenadas de la señal. En la figura A-3, se muestra un esquema de la descomposición mediante SWT en una imagen.

Extensión a 2D

En 2D estos filtros se aplican por filas y columnas sucesivamente de manera que en cada banda se tiene el resultado de la aplicación de un filtrado horizontal, vertical y de ambos (diagonal). En la figura A-3, se muestra la obtención del primer nivel de descomposición, primero se procesan las filas y posteriormente las columnas para

obtener la descomposición de la imagen. En el esquema se ha suprimido la fase de decimación, con lo que cada cuadrante de la descomposición tiene las mismas dimensiones que la imagen original.

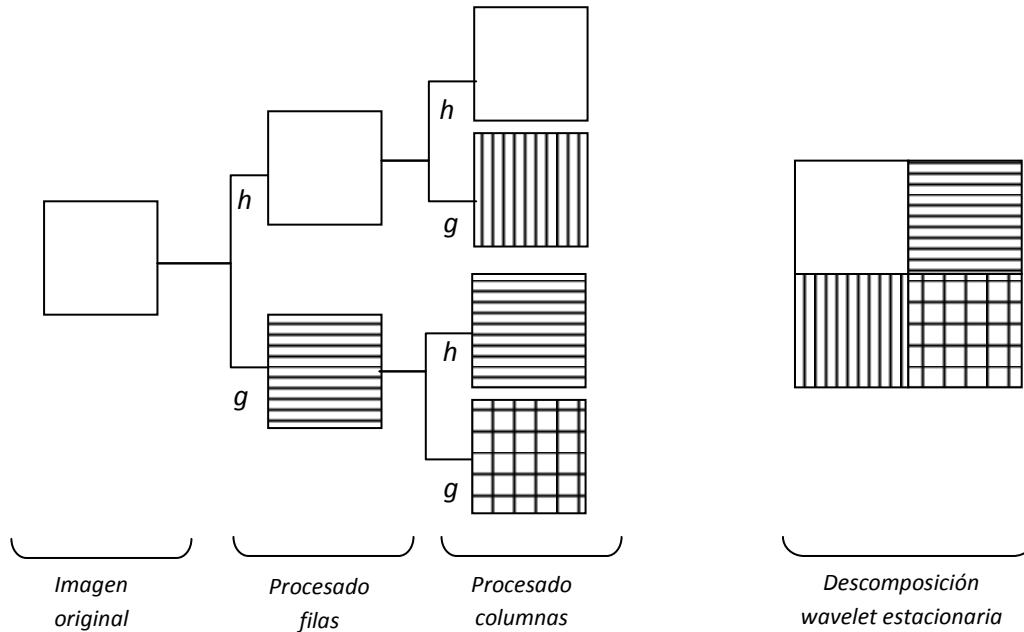


Figura A-3. Esquema de aplicación de SWT en una imagen. Mediante la aplicación sucesiva de los filtros h (pasa-baja) y g (pasa-alta).

Elección de la base para imágenes PET

En la figura A-4, se muestra un ejemplo de base wavelet de la familia *Daubechies* (*db2*) y los filtros de descomposición asociados.

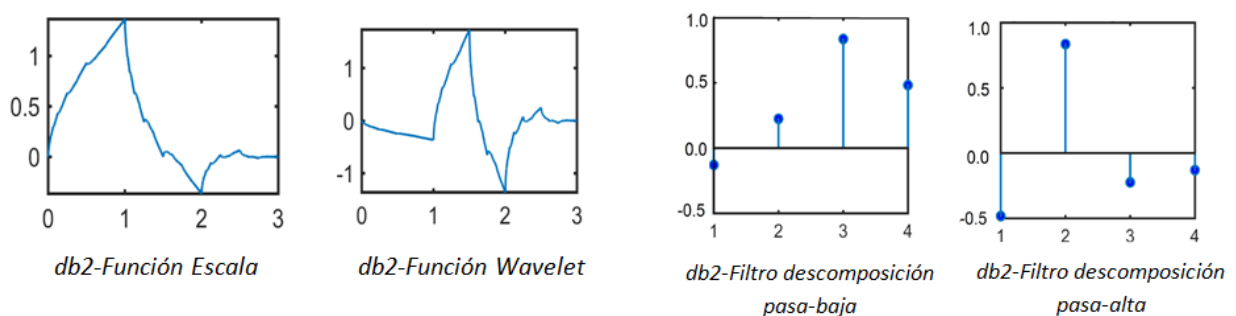


Figura A-4. A la izquierda Funciones escala y Wavelet de la base Daubechies-2 (db2) respectivamente para el primer nivel de descomposición con la base. A la derecha los filtros asociados.

En (Turkheimer *et al* 2008) se aborda el problema de la elección de la base para la imagen PET, indicando las principales propiedades que debe cumplir. Para la mayor parte de este trabajo se ha usado la familia de *Daubechies* (*Daubechies wavelets*) que se denota como dbN_v . En principio interesa una base que tenga el menor soporte posible y el mayor número de ceros N_v (*vanishing moments*) en la representación, que

se relaciona respectivamente con la habilidad para encontrar bordes y con el número de coeficientes no-nulos de la representación (*sparse representation*). Las pruebas realizadas con bases db1 (Haar), db2, db5 y db8, sugieren que los mejores resultados se obtienen con bases con menor tamaño, con mayor habilidad para representar las discontinuidades. En las pruebas realizadas, usar bases con tamaño de soporte grande, aunque representa una mejora en términos de aumento de la SNR, va asociado a una pérdida de señal en los objetos de menor tamaño; por eso, en los escenarios descritos en esta memoria, la base db2 en mostró el mejor compromiso entre ambos aspectos.

Se ha mostrado la conexión del procedimiento de computación de la transformada wavelet a partir de la teoría de aproximación de funciones en un espacio multiresolución. Con esto, el objetivo principal de este Apéndice se ha cumplido. Se remite al lector a las referencias indicadas al principio de la sección para un estudio en mayor profundidad.

9 Otras contribuciones relacionadas con el tema

Lista de contribuciones relacionadas con el tema descrito en esta memoria, realizadas durante el desarrollo de esta tesis:

Artículo: Castro P, Huerga C, Chamorro P, Garayoa J, Roch M, Pérez L. *Characterization and simulation of noise in PET images reconstructed with OSEM: Development of a method for the generation of synthetic images.* Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2018 Jul - Aug;37(4):229-236. doi: 10.1016/j.remnm.2017.10.007. Epub 2018 Apr 17.

C.Oral: Carlos Huerga, Pablo Castro, Eva Corredoira, Rodrigo Plaza, Victor Delgado, Eduardo Guibelalde *Reducción de ruido en la imagen PET mediante análisis multiescala con wavelets: estudio en maniquí.* 5ºCongreso Conjunto Sociedad Española de Física Médica y Sociedad Española de Protección Radiológica. Gerona. Junio 2017. II Jornadas RSEF / IFIMED de Física Médica. Universidad Complutense de Madrid. Junio 2018

Poster: Carlos Huerga, Pablo Castro, Luis Alejo, Ismael de la Torre, Eduardo Guibelalde. *Imágenes sintéticas PET a partir del espectro de potencias. Evaluación mediante filtrado wavelet.* 5ºCongreso Conjunto Sociedad Española de Física Médica y Sociedad Española de Protección Radiológica. Gerona. Junio 2017.

ePoster: C. Huerga, P. Castro, L. Alejo, R. Plaza, E. Guibelalde. *Synthetic PET Image Modeling.* Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. 2016.

Poster: P. Castro, C. Huerga, P. Chamorro, M. Roch, G. Pozo, L. Perez; *Noise characteristics of PET images reconstructed with OSEM algorithm.* Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Barcelona. Octubre 2016.

10 Trabajo I

Denoising of PET images by context modelling using local neighbourhood correlation

**Carlos Huerga¹, Pablo Castro², Eva Corredoira¹,
Monica Coronado³, Victor Delgado⁴ and
Eduardo Guibelalde⁴**

¹ Medical Physics and Radiation Protection Service, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain

² Medical Physics Department, Hospital Universitario de La Princesa, C/Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain

³ Nuclear Medicine Department, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain

⁴ Department of Radiology, Faculty of Medicine, Complutense University, Avenida Complutense, s/n, 28040 Madrid, Spain

E-mail: carlos.huerga@salud.madrid.org

Received 7 July 2016, revised 16 October 2016

Accepted for publication 3 November 2016

Published 3 January 2017



Abstract

Positron emission tomography (PET) images are characterised by low signal-to-noise ratio and blurred edges when compared with other image modalities. It is therefore advisable to use noise reduction methods for qualitative and quantitative analyses. Given the importance of the maximum and mean uptake values, it is necessary to avoid signal loss, which could modify the clinical significance. This paper proposes a method of non-linear image denoising for PET. It is based on spatially adaptive wavelet-shrinkage and uses context modelling, which explicitly considers the correlation between neighbouring pixels. This context modelling is able to maintain the uptake values and preserve the edges in significant regions. The algorithm is proposed as an alternative to the usual filtering that is performed after reconstruction.

Keywords: positron emission tomography, wavelet transform, denoising, autocorrelation function

(Some figures may appear in colour only in the online journal)

1. Introduction

PET images are characterised by a low signal-to-noise ratio (SNR) and blurred edges in comparison to other modalities (CT or MRI). In addition, small volumes are affected by the partial volume effect (PVE) (Rousset *et al* 1998), which is also a limiting characteristic of PET images. The PVE diminishes the intensity of small-sized objects, which may not indeed be displayed due to the loss of signal involved. One of the challenges that the denoising algorithms for PET images faces is the effectiveness of maintaining the uptake magnitude of these small objects.

When considering the noise in digital imaging, it is common to assume it to be additive with a zero mean, to have constant variance and to have a Gaussian or Poisson distribution. These statements are useful due to their versatility when it comes to modelling certain systems and facilitating filtering and deblurring processes. However, in the case of PET images, these assumptions are not valid because the noise in the PET is correlated noise, both in magnitude (variance) and texture (covariance) (Wilson and Tsui 1993).

The spatial correlation can be described by the power spectrum density (PSD) (Goossens *et al* 2011, Robertson and George 2012). The PSD describes how the energy signal is distributed in the frequency domain. Obtaining this information in natural images is often difficult because there is no signal-free image, making it necessary to assume, in many cases, that the noise is additive in order to obtain the spatial correlation matrix, or use methods based on the models for the marginal distribution of coefficients (Portilla 2004). However, it is easy to obtain images of this type with PET equipment, because the acquisition forms a part of the periodic quality controls to which they are subjected.

There are different approaches for removing noise in PET images: filtered Gaussian (Chatziioannou and Dahlbom 1996), non-local means (Demirkaya 2002), bilateral filtering (Hofheinz *et al* 2011), and multiscale analysis (MSA) (Mallat 1989) through the decomposition of wavelets (Turkheimer *et al* 1999).

MSA through transformed wavelets in natural images has already been addressed (Mallat 1998). Two-dimensional decomposition is performed by applying a type of bandpass filter that decomposes the original image in different scales and directions, separating the problem into different levels of detail. The coefficients of the decomposition (wavelet coefficients) are distributed, in raw, by a large number of small coefficients and a small group of coefficients of greater value (sparse representation). The general denoising procedure consists of performing the 2D discrete wavelet transform (DWT) on the image, processing the wavelet coefficients and applying the inverse transform. The manipulation of the wavelet coefficients can either involve the application of the threshold of the distribution determined by prior knowledge, or the estimation of the noise-free coefficients of the image by minimising or maximising the likelihood of a prior distribution.

This representation is advantageous in noise removal processes, because it adapts to the amount of existing noise in each case, i.e. it does not always filter at the same magnitude. On the other hand, it is limited by its low capacity for the processing of edges. Recently, several PET image multiscale methods have been adapted to preserve image edges (Turkheimer *et al* 2008, Le Pogam *et al* 2013).

In this paper, denoising techniques based on the MSA of PET images were used, taking into account their special characteristics. The proposed algorithm is based on wavelet shrinkage and is spatially adaptive with context modelling based on the correlation of neighbouring pixels. It also includes inter-scale dependency. A stage for variance stabilisation was applied prior to wavelet representation, taking into account the dependence of noise on the magnitude of the signal. Finally, an extension to 3D was included.

The proposed noise-reduction technique is able to maintain uptake values and preserve the edges in significant regions. Our method is proposed as an alternative to the usual filtering that is performed after the reconstruction.

2. Materials and methods

We propose the following methodology: first, variance stabilisation transform (VST) is processed. Second, after the VST, the image is decomposed in wavelet representation, and context modelling is performed using the autocorrelation function (ACF). In addition, a spatially adaptive threshold is obtained at each level and orientation including the inter-scale information. A final approach to 3D can be included by applying the previous routine in transverse, sagittal and coronal planes and averaging. Details of the implementation are as follows.

2.1. Variance stabilisation transform (VST)

We will consider that the noise variance is signal-dependent and that the noise adaptation to the signal intensity follows a mixed Poisson–Gaussian distribution (Hofheinz *et al* 2011, Mansoor *et al* 2014), scaled by an α value. Thus, the noise variance n , which follows a distribution like $n = \alpha \cdot p + g$, where $p \sim P(\nu)$ is an independent random variable, sampled from a Poisson distribution with the mean ν , and the random variable $g \sim P(\mu, \sigma^2)$ follows a Gaussian distribution. The generalised Anscombe's transform (GAT) will be used for VST (Mäkitalo and Foi 2013) to extend the Anscombe's transform including a proportion of Gaussian noise, and operates as follows:

$$\text{GAT} : x \rightarrow \frac{2}{\alpha} \cdot \sqrt{\alpha \cdot x + \frac{3}{8} \cdot \alpha^2 + \sigma^2 - \alpha \cdot \mu}; \quad \text{if } x > -\frac{3}{8} \cdot \alpha - \frac{\sigma^2}{\alpha} + \mu \quad (1)$$

We have used a downloadable⁵ routine in Matlab, available for free from Makitalo and Foi (2013). Additive noise with the Gaussian distribution variance was assumed after the transform, while maintaining the spatial correlation invariant.

In general, the invariance of the total photon counts (or average pixel values) cannot be guaranteed by applying the inverse Anscombe transformation (Lee *et al* 2008). We used the exact unbiased inverse transformation described by Makitalo and Foi (2013) which diminished this effect. The photometric error has been checked (after the whole filtering process) and found to be within the limits of diagnostic utility.

2.2. Wavelet

After VST, we assumed that the noisy image I could be described as a sum of the noise-free image (I_0) and additive noise (n):

$$I = I_0 + n. \quad (2)$$

The goal is to retrieve the image without noise I_0 . Donoho (1995) and Donoho and Johnstone (1994) proposed a method for denoising following these steps:

1. Image decomposition in wavelet representation
2. Removing noise by analysing (thresholding) finer levels (detail coefficients)
3. Inverse wavelet transform of modified coefficients

⁵ www.cs.tut.fi/~foi/invansc/

Applying the wavelet transform over the observed image I , the coefficient matrix $\{W^{(k,o)}(i,j)\}$ for scale 2^k and direction O is obtained. For simplicity of notation, and when there is no doubt, the indices that indicate the orientation and scale will be omitted, so that the previous expression is such that:

$$W(i, j) = X(i, j) + N(i, j) \quad (3)$$

where $X(i, j)$ are the noise-free coefficients, $N(i, j)$ represents the noise coefficients and (i, j) the pixel location.

Ideally, the wavelet base should have a minimum support size and the highest number of vanishing moments N , which produce many coefficients close to zero and ensure efficiency in finding the edges. Tests conducted with Daubechies bases (usually denoted as dbN) ($db1$ (*Haar*), $db2$, $db5$ and $db8$) suggest that the best results are obtained with smaller bases to represent discontinuities. Large or medium-sized bases represent an improvement in terms of increasing SNR, but are associated with a loss of signal in smaller objects, so $db2$ or *Haar* was used in all cases.

The wavelet-transform is performed using a redundant or spatially invariant representation (Nason and Silverman 1995). This decomposition limits Gibbs artefacts after reconstruction (Coifman and Donoho 1995) and facilitates the exchange of information between scales.

2.3. Proposed algorithm

Many wavelet denoising methods are based on the sparse property: a few large coefficients retain the information, so by applying an appropriate threshold, coefficients that only contribute to the noise are eliminated (Donoho and Johnstone 1994). This threshold is associated with the value of the standard deviation of the noise (σ). Given the difficulty of measuring the σ in clinical images, the following formula is used as a robust noise estimator:

$$\sigma_N^{(k,o)} = \text{MAD}(\{W^{(k,o)}\})/0.6745 \quad (4)$$

where MAD denotes the median absolute deviation, then $\{W^{(k,o)}\}$ are the wavelet coefficients of the resolution level k and direction O . Usually, $W^{(k,o)}$ are the coefficients of the finest resolution level, understanding that most of the noise comes from this sub-band. The noise is spatially correlated in our case and spreads over all the coefficients at different scales, so the noise variance is estimated at each sublevel (Turkheimer et al 1999). The simplest implementation is to apply a threshold $T = C \cdot \sigma$ (where C is a constant) to each sub-band; this approach is usually called the *universal threshold* (Donoho and Johnstone 1994).

There are a large number of methods based on the thresholding of coefficients for better spatial adaptation to each sub-band and neighbourhood coefficient. The BayesShrink approximation (Chang et al 2000a) assumes that the coefficients can be modelled as a Gaussian generalised distribution (GGD) with unknown parameters. The threshold that minimises the mean squared error of the coefficient estimator without noise is given by $T = \sigma^2/\sigma_x$, where σ^2 is the noise variance estimated at the finer sublevel, and σ_x is the standard deviation of X (noise-free coefficients). This can be extended (Chang et al 2000b) to calculate the threshold for every location (i, j) by estimating the variance of each noise-free coefficient $\sigma_x(i, j)$ (local-variance) through context-modelling. Thus, the adaptive threshold at location (i, j) we propose, is:

$$T^{(k,o)}(i, j) = \frac{(\sigma_N^{(k,o)})^2}{\sigma_X^{(k,o)}(i, j)}. \quad (5)$$

Note in this expression that the noise variance σ_N is estimated at each sublevel (k, o) , and as mentioned above, we assume that the noise spreads over different scales. $\sigma_X^{(k,o)}(i, j)$ is the standard deviation of the noise-free coefficient $X(i, j)$ at a resolution level k and orientation O .

To explain the previous expression, the local variance of the signal $\sigma_X(i, j)$ is inversely proportional to the threshold value $T(i, j)$, so that the greater $\sigma_X(i, j)$ is then less than the threshold for a given coefficient. In homogeneous regions, local variance values $\sigma_X(i, j)$ will be low, and therefore will have a high T value and vice versa. The denominator therefore imposes a restriction to the threshold level (numerator) to be removed, acting as a locator for ‘significant regions’. The edges are such regions; they must be preserved as they are often clinically important.

The estimation of $\sigma_X(i, j)$ is performed by subtracting the noise level (obtained using equation (4)) of the local variance observed, $\sigma_W(i, j)$. Therefore (with indices (k, o) omitted):

$$\sigma_X(i, j) = \sqrt{\max(\sigma_W(i, j)^2 - \sigma_N^2, 0)}. \quad (6)$$

In our case, the determination of local variance is carried out through the weighted average neighbourhood coefficients:

$$\sigma_W^2(i, j) = \sum_{r,s \in M} p_{r,s} \cdot W^2(r, s) \quad (7)$$

where M is a local window centred at (i, j) with the coefficients of $W(r, s)$ ($r, s \in M$) and the $p_{r,s}$ weights for the neighbouring coefficients, such that:

$$\sum_{r,s \in M} p_{r,s} = 1. \quad (8)$$

The weighting factors represent a class solution for each type of image providing context-modelling for the coefficients. We determine this context using the autocorrelation function obtained from PSD.

Furthermore, to include the inter-scale information in context, the window M also includes the parent level. So the weighting factors also include a neighbourhood of upper levels.

2.3.1. Weighting factors, $p_{r,s}$ determination. The autocorrelation function (ACF) describes how closely a pixel is related to its neighbours as a function of distance and direction. The idea is to use this correlation structure to determine the local variance in wavelet decomposition to include changes of scale and orientation in the different sub-bands: vertical, horizontal, and diagonal within each scale. The ACF exhibits distance decay behaviour. In wavelet decomposition, this decay depends strongly on the orientation and scale of the given band. Based on this intuitive idea, we propose using the coefficients of ACF in wavelet representation as weighting factors. Finally, we found experimentally that using the absolute values of ACF wavelet-coefficients improved the results.

ACF can be calculated in an effective way via PSD, which is its representation in the frequency space. PSD_{2D} is obtained through acquisition from homogeneous phantom images by sampling 32×32 pixel regions of interest (ROIs) in 29 slices and averaging the Fourier transform of these ROIs:

$$\text{PSD}_{2D} = C \cdot \langle |\text{DFT}(\text{ROI}(i))|^2 \rangle \quad (9)$$

where the $\langle _ \rangle$ symbol indicates the average over the 29 ROIs, and C is a normalisation constant. According to the Wiener–Khinchin theorem:

$$\text{DFT}(\text{ACF}(x, y)) = \text{PSD}_{2D}(u, v) \quad (10)$$

where DFT is the discrete Fourier transform of the autocorrelation function, and PSD_{2D} is the power spectrum in 2D.

The inverse Fourier transform in equation (10) provides the ACF, and the corresponding wavelet representation allows for the weighting factors $p_{r,s}$. It must be emphasised that these weight matrices are a class solution for these types of images and can be modelled for different solutions; they were previously generated independently, and do not affect the execution time.

It is worth mentioning that homogeneous phantom acquisition is part of the periodic quality controls of the scanner. Therefore, if the acquisition procedure is not changed and there are no changes in the detection chain (checks are made to ensure this), then the weight matrices do not need to be recalculated.

2.3.2. 3D extension. The extension to 3D has been approximated by applying the previous routine, slice by slice, in transverse, sagittal and coronal planes, averaging the result in each voxel.

2.4. Image acquisition

The method was validated using three datasets. First, an ^{18}F filled homogeneous cylindrical phantom with a different uniform activity concentration was used. Second, an NEMA IEC Body Phantom 2001 was used. This phantom includes 'hot' inserts with various sizes embedded in a radioactive background performing different insert-to-background settings. Finally, it was validated with clinical images. Each image series was processed twice after reconstruction, with the usual filter and after replacing this filter with the proposed one. In the case of the first series (uniform cylinder), in comparison with the proposed method, it has been extended to a set of Gaussian filters, which is the conventional approach post-reconstruction filter.

All acquisitions were carried out using the PET/CT Discovery LS General Electric (General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA). This hybrid scanner combines CT multislice LightSpeed with PET Advance NXi 18 rings (14.5 cm) with bismuth germanate detector blocks.

The clinical routine technique was used for the phantom and clinical series acquisition, with the only difference being that the phantom images were obtained in a single bed position. The PET data was acquired in 2D mode with a transaxial field of view (FOV) of 50 cm, respectively, and 4 min per bed position. The PET images were reconstructed with CT-based attenuation correction using an iterative method (ordered subset expectation maximisation, OSEM) with two iterations and 28 subsets. The PET images were reconstructed in a 128×128 matrix with a pixel size of $3.906 \text{ mm} \times 3.906 \text{ mm}$ and a slice thickness of 4.25 mm (35 slices per bed position).

In routine clinical practice, OSEM reconstruction is followed by use of a transverse (2D) post-reconstruction Gaussian filter with a full width at half maximum (FWHM), previously optimised in the commissioning of the PET/CT scanner, to 5.45 mm. This value establishes a compromise between the accepted level of noise and loss of resolution. As mentioned previously, another series using the proposed method as a post-reconstruction filter was generated.

2.4.1. Homogeneous phantom acquisitions. The phantom used to characterise the ACF is a cylinder 200 mm in diameter with a 5 mm thick wall. The phantom was filled with a uniform ^{18}F activity concentration of 15 kBq ml^{-1} .

In order to test the proposed method, a smaller cylindrical phantom was used to allow for higher concentrations of activity. This cylindrical phantom, with a diameter of 58.6 mm and a

Table 1. Characteristics of NEMA phantom acquisition.

Acquisition	Background activity concentration (kBq ml ⁻¹)	Sphere activity concentration (kBq ml ⁻¹)	Sphere-to-background ratio
High contrast	7.1	131.1	~20:1
Medium contrast	13.7	115.4	~10:1
Low contrast	23.3	104.3	~5:1

wall thickness of less than 1 mm, was filled with a wide range of activity concentrations of ¹⁸F: 7.1 kBq ml⁻¹, 12.5 kBq ml⁻¹, 20.5 kBq ml⁻¹, 39.0 kBq ml⁻¹ and 113.0 kBq ml⁻¹.

The scan duration was 4 min in a single bed. The acquisitions were processed as indicated above, by OSEM reconstruction without the post-filter, then with the proposed filter and Gaussian filters with different FWHMs: 3, 5, 7 and 9 mm.

Although extremely simple, this phantom allows for an initial evaluation of the performance of the proposed method with different noise levels. In addition, the Gaussian filter with the FWHM is fixed to 5.45 mm in the clinical routine, when compared against a different set of Gaussian kernels, giving an explanation of this value.

2.4.2. IEC phantom series. The phantom used in the study is the NEMA IEC Body Phantom 2001. It is a methacrylate phantom with a section that simulates the human thorax. It has an internal length of 194 mm, containing six spheres with internal diameters of 10, 13, 17, 22, 28 and 37 mm and a wall thickness of 1 mm. It includes a cylindrical cold central insert 180 mm in length and 51 mm in diameter. The volume of the thoracic cavity without spheres is 9.7 litres. Both volumes (thorax and spheres) were filled with ¹⁸F to simulate differently sized lesions in different radioactive environments. Table 1 shows the characteristics of the acquisition.

2.4.3. Clinical image series. The same methodology was applied to a set of PET scans from 48 patients, generating three series per scan: a series without filtering, another one with the usual filtering, and a final one with the proposed filtering. Patients were imaged according to the usual protocol, injected with activity on the order of 370 MBq ¹⁸FDG and allowed to rest for one hour. The scan required 5–7 bed positions which involves 171–239 reconstructed slices and 20–28 min of scanning time per patient.

For the quantitative analysis, different regions of interest (ROIs) in the liver, lungs, mediastinum and tumour were checked manually.

2.5. Proposed algorithm evaluation

For the first dataset (homogeneous phantom), the SNR was estimated with a 45 mm diameter circular ROI placed within the uniform section of the cylindrical phantom for each activity concentration and post-reconstruction filter applied.

The IEC phantom images were evaluated by considering the consequences of each post-reconstruction filter in the PVE. It is quantified by the recovery coefficient (RC), which is defined as the ratio between the observed signal intensity and the true intensity:

$$RC = \frac{I_i}{I_{REF}} \quad (11)$$

where I_i is the uptake intensity of the sphere i th, and I_{REF} is the uptake intensity of the largest sphere that is not affected by PVE.

The SNR was evaluated for both the phantom images and the clinical images. The SNR is defined as:

$$\text{SNR} = 20 \cdot \log_{10} \frac{m}{\sigma} \quad (12)$$

where m is the average of the pixel value within the ROI and σ is its standard deviation.

The ROIs were taken manually in large homogeneous regions. In the phantom, the SNR was measured in the background and in the largest sphere. For each patient, large ROIs were placed over the homogeneous tissues: five ROIs in the liver, three in the lungs (two in the right lung and one in left) and two in the mediastinum. The interest in these tissues in oncology patients is because they constitute the main radioactive environments where the tumours are located.

In addition, to improve the characterisation of the proposed method, the relative contrast of the ROIs was calculated, defined as:

$$\text{Contrast} = \frac{|m_A - m_B|}{\sqrt{\sigma_A \sigma_B}}. \quad (13)$$

The relative contrast between the tissues—liver to lung, liver to mediastinum and mediastinum to lung—were compared. The information concerning these tissues protects against over-denoising: indiscriminate denoising would remove the contrast of similar uptake tissues such as the liver and mediastinum.

To determine how the proposed method affects the uptake values of the tumours, manually drawn regions were placed over the lesion to determine the SUV_{mean} (large enough ROIs) and SUV_{max} changes.

To avoid bias in the evaluation, the ROIs were identical for each patient (at least 12 ROIs per patient) in all cases, both in the series without a filter (image noise), in the filtered series with the usual clinical procedure (Gauss filter), and the proposed algorithm (proposed method).

3. Results

3.1. Weighting factors $p_{r,s}$

Figure 1(a) shows the ACF in 2D. The weights are obtained from the ACF in the wavelet representation. Figure 1(b) shows an example of these matrices for the first level: horizontal and diagonal sub-bands with an 11×11 window. The figure shows the difference in weights with the orientation. Thus, in the diagonal sub-band, the corner values are predominant, while in the horizontal sub-band, the values in the corresponding direction are predominant. Also, the distance effect is observed, as can be seen, and in order to determine the local weighted variance, using a 7×7 window is suitable.

The interscale dependency can be included in the local variance estimation by selecting a window of the neighbourhood coefficients at the upper level (parent) with its corresponding weights. Interscale information does not always improve the denoising, and the procedure described included a window of 5×5 from the parent level; this size is an experimental choice and a fixed window is used for code simplicity. In tests, the chosen sizes are large enough (consider that the pixel correlation influence is important for the 2–4 nearest pixels). However, from a formal perspective, it seems that the window size should adapt to the level, taking into account how coarse it is.

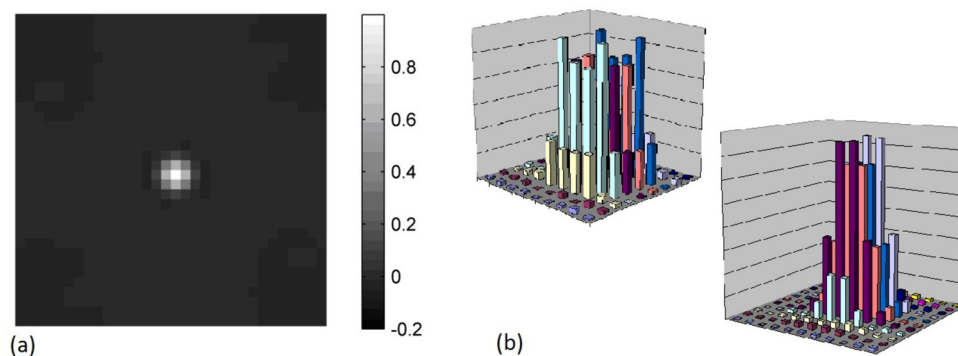


Figure 1. The autocorrelation function normalised to the maximum pixel value: (a) 2D image, (b) display of matrices of weight for the first level. Diagonal orientation (top) and horizontal (bottom).

Table 2. The comparative SNR and mean \pm standard deviation (in Bq ml $^{-1}$) values between the noisy image (input image), the proposed filter and the set of Gaussian filters.

Activity concentration (nominal value)	7.2 kBq ml $^{-1}$	12.5 kBq ml $^{-1}$	20.5 kBq ml $^{-1}$	39.0 kBq ml $^{-1}$	113.0 kBq ml $^{-1}$
Noisy image (input)	13.4 (7254 \pm 1549)	14.8 (12 493 \pm 2274)	17.6 (20 474 \pm 2701)	22.2 (39 220 \pm 3045)	28.5 (113 319 \pm 4234)
Proposed method	19.9 (7155 \pm 725)	21.0 (12 257 \pm 1093)	28.1 (20 246 \pm 799)	30.0 (38 819 \pm 1223)	35.7 (112 230 \pm 1847)
Gaussian filter FWHM = 3 mm	13.6 (7252 \pm 1514)	15.0 (12 488 \pm 2232)	17.8 (20 471 \pm 2640)	22.5 (39 214 \pm 2957)	28.8 (113 170 \pm 4111)
Gaussian filter FWHM = 5 mm	16.6 (7228 \pm 1067)	17.1 (12 423 \pm 1733)	20.6 (20 429 \pm 1907)	26.4 (39 132 \pm 1878)	32.7 (112 920 \pm 2607)
Gaussian filter FWHM = 7 mm	19.5 (7207 \pm 760)	18.7 (12 369 \pm 1432)	23.1 (20 393 \pm 1429)	30.1 (39 061 \pm 1126)	36.4 (112 750 \pm 1706)
Gaussian filter FWHM = 9 mm	21.8 (7192 \pm 582)	19.8 (12 329 \pm 1263)	24.9 (20 364 \pm 1155)	32.4 (38 990 \pm 935)	38.8 (112 650 \pm 1297)

3.2. Homogeneous phantom

Table 2 shows the variation of the SNR with the different filters applied at different noise levels. The average and standard deviation values in each case are included.

The decrease in total pixel counts with the proposed method is below 2%, and in all cases lower than the noise level. For example, in the case of the activity concentration of 12.5 kBq ml $^{-1}$, the loss of pixel counts is about 1.8%, with a noise level (evaluated as the standard deviation/average \times 100) of 8%. For this activity concentration, the increase in SNR is almost 40%. The photometric error is reduced with increasing activity concentration (until the photometric error is below 1%).

In the case of Gaussian filters, the differences in total pixel counts are below 1% as expected. A similar SNR, as in the proposed method, is achieved from the Gaussian kernel with the FWHM larger than 7 mm.

Figure 2 shows the performance of the proposed method and the Gaussian kernels on the edge of the cylinder in the case of 39kBq ml $^{-1}$. Similar results are obtained for the other activity

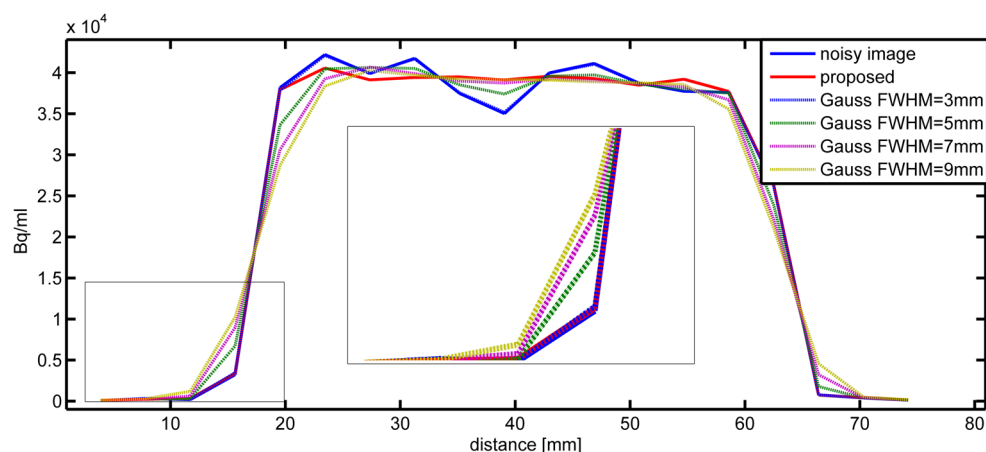


Figure 2. A profile plot for the cylindrical phantom with nominal (injected) activity of 39.0 kBq ml^{-1} . The profile was taken horizontally, from the middle of the phantom.

concentrations. It can be visually noticed that in the proposed method, the fall-off is almost identical to the noise (input) image. In the Gaussian kernel, increasing the FWHM value results in a resolution reduction with more blurred edges. The Gaussian kernel with FWHM around 5 mm shows a compromise between the effective filtering, while maintaining adequate resolution; a value of 5.45 mm was obtained during commissioning of the PET/CT scanner.

3.3. IEC phantom series

The main limitation of denoising techniques comes from the loss of resolution. Table 3 shows the RC values for different environments and signal-to-background ratios, illustrating how PVE is affected by our procedure with the usual filtering.

In the case of the Gaussian filter, there is a resolution loss in all radioactive environments, and signal loss is far superior to 10% for smaller spheres in all cases. Resolution loss is less important in the proposed method, maintaining uptake values for the smaller spheres in higher contrast with only an uptake loss on the order of 5% in most extreme cases.

Table 4 explains how the proposed method works; it shows SNR values in the ROIs placed in the background area and in the largest sphere. Contrast metric values, as defined above, are given in the last column. High contrast values obtained through our method are due to a substantial increase in the SNR ratio on the radioactive background; thus, the algorithm recognises the ‘significant signals’ to reduce the threshold filter value applied.

Figure 3 illustrates this in a case called LOW-CONTRAST. As indicated above, the proposed method keeps the signal strength in smaller objects that are already close to the detectability limit.

3.4. Clinical image series

Table 5 compares the SNR values of the proposed method with the usual filtering in different tissues. We have separated the contribution of each type of tissue, because as noted, the gain in terms of SNR is very different. As can be seen, in all tissues a gain with respect to the usual post-reconstruction filter method was obtained. The SNR gain is about 50% ($p < 0.05$) compared to the usual processing for a lung. This gain is about 15% ($p < 0.05$)

Table 3. Comparative RC values in different environments.

	Phantom high contrast: sphere-to-cylinder activity ~20:1					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
Noisy image	0.69	1.08	0.89	1.06	1.03	1.00
Standard (Gaussian) filter	0.51	0.83	0.86	0.93	0.96	1
Proposed method	0.69	1.07	0.89	1.06	1.03	1.00
	Phantom medium contrast: sphere-to-cylinder activity ~10:1					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
Noisy image	0.55	0.82	0.92	0.99	1.04	1.00
Standard (Gaussian) filter	0.46	0.74	0.88	0.95	1.03	1
Proposed method	0.53	0.80	0.92	0.99	1.04	1.00
	Phantom low contrast: sphere-to-cylinder activity ~5:1					
	10 mm	13 mm	17 mm	22 mm	28 mm	37 mm
Noisy image	0.52	0.89	1.12	1.00	1.00	1.00
Standard (Gaussian) filter	0.45	0.75	1.03	1.00	1.01	1.00
Proposed method	0.49	0.88	1.11	0.99	0.99	1.00

Table 4. The comparative SNR and contrast values in different environments.

	Phantom high contrast: sphere-to-cylinder activity ~20:1		
	SNR (background)	SNR (37 mm)	Contrast
Noisy image	14.2	23.8	40.0
Standard (Gaussian) filter	17.3	29.1	65.1
Proposed method	23.8	24.4	72.8
	Phantom medium contrast: sphere-to-cylinder activity ~10:1		
	SNR (background)	SNR (37 mm)	Contrast
Noisy image	14.2	22.6	22.9
Standard (Gaussian) filter	17.3	29.5	41.0
Proposed method	23.5	24.4	43.9
	Phantom low contrast: sphere-to-cylinder activity ~5:1		
	SNR (background)	SNR (37 mm)	Contrast
Noisy image	17.2	22.1	17.3
Standard (Gaussian) filter	21.5	27.9	31.2
Proposed method	30.7	24.0	42.2

for the case of the liver or mediastinum. Table 6 shows a comparison of the relative contrast between these tissues; the noise reduction means a gain in relative contrast of approximately 40% between the liver and mediastinum with similar uptake values and superior to 50% between those and the lung. Therefore, the overall contrast gain (the average of all tissues) of the proposed method doubles that of the usual procedure. To see how these results affect the uptake values, shown in figure 4, note how the proposed method exhibits a minor decrease of SUV_{mean} and SUV_{max} .

In the proposed method, the absolute intensity values were, on average, reduced by $2.6\% \pm 2.6\%$ in the SUV_{mean} and $4.4\% \pm 4.2\%$ in the SUV_{max} ; furthermore, the decreases in uptake values in the usual procedure were $6\% \pm 3.2\%$ for SUV_{mean} and $15.1\% \pm 8.1\%$ for

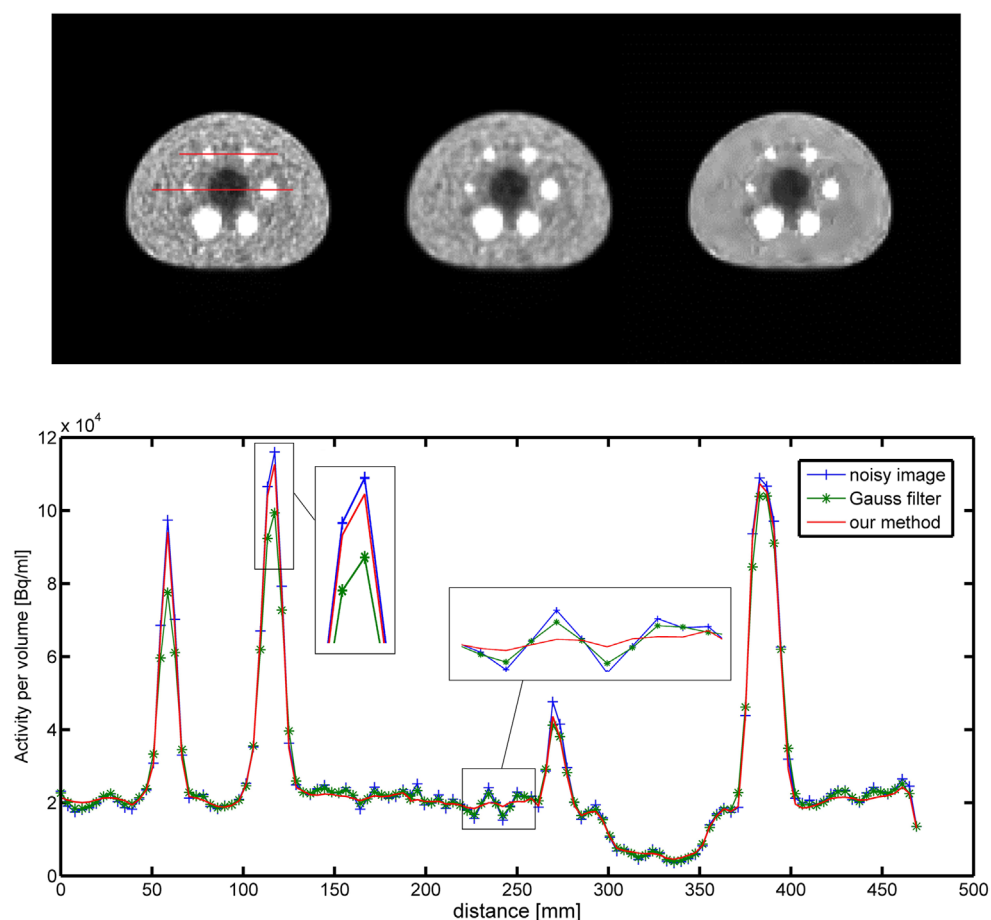


Figure 3. A visual evaluation in the LOW-CONTRAST case. Top: image without post reconstruction filter (left), standard Gaussian filter processing (middle), wavelet filter processing described (right). Bottom: profiles through smaller spheres (peaks corresponding to the spheres of diameters 13 mm, 17 mm, 10 mm and 22 mm, left to right).

Table 5. The SNR values for various types of tissues. Significant difference ($p < 0.05$; Wilcoxon signed ranks test).

	SNR (dB)		
	Liver	Lung	Mediastinum
Noisy image	25.5 ± 2.4	22.3 ± 3.0	25.4 ± 3.5
Standard (Gaussian) filter	32.4 ± 2.9	28.3 ± 2.8	31.6 ± 3.9
Proposed method	37.4 ± 4.7	42.5 ± 5.5	37.2 ± 5.3

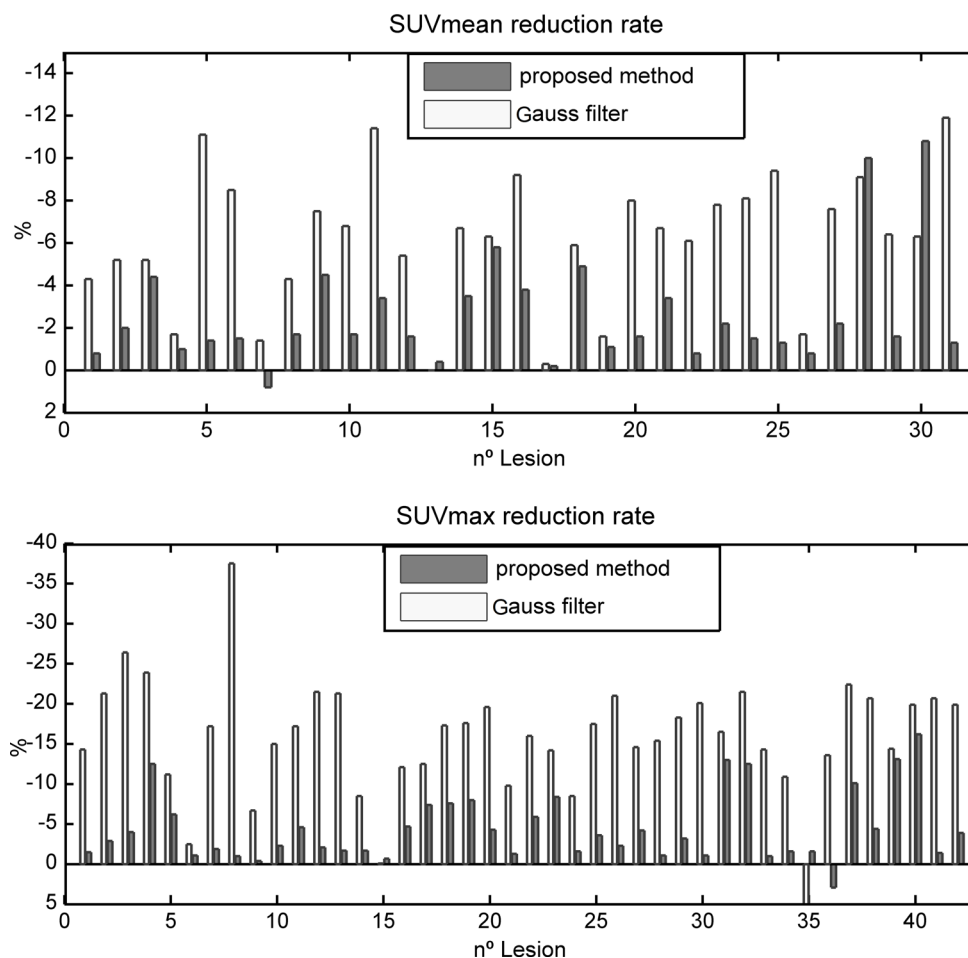
SUV_{max} ($p < 0.05$). As shown above, the reduction rate in uptake values when using the proposed method is significantly smaller than that obtained with the usual procedure.

Exceptions to this behaviour in the SUV_{mean} are for 28 and 30 lesions (see figure 4 at the top).

Lesion number 28 corresponds to a low signal in the mediastinum and 30 with head and neck cancer pathology. They match lesions 37 and 39 respectively in the SUV_{max} reduction

Table 6. The relative contrast between different types of tissues. Significant difference ($p < 0.05$; Wilcoxon signed ranks test).

	Contrast tissues		
	Lung versus liver	Mediastinum versus liver	Mediastinum versus lung
Noisy image	6.8 ± 1.6	1.6 ± 0.6	5.8 ± 1.7
Standard (Gaussian) filter	10.8 ± 2.8	2.2 ± 1.0	8.4 ± 2.4
Proposed method	18.7 ± 6.4	3.1 ± 1.3	15.0 ± 5.1

**Figure 4.** A comparison of the SUV_{mean} (top) and SUV_{max} (bottom) reduction rates (%) in more than 40 lesions from different patients.

rate (figure 4 at the bottom). The proposed method has a lower SUV_{mean} value in both cases, which is due to the inhomogeneous nature of uptake in the manually delineated ROI. Even though the ROIs are large enough, pathological uptake regions often have an inhomogeneous nature by including various glandular tissues with focally increased areas of FDG uptake.

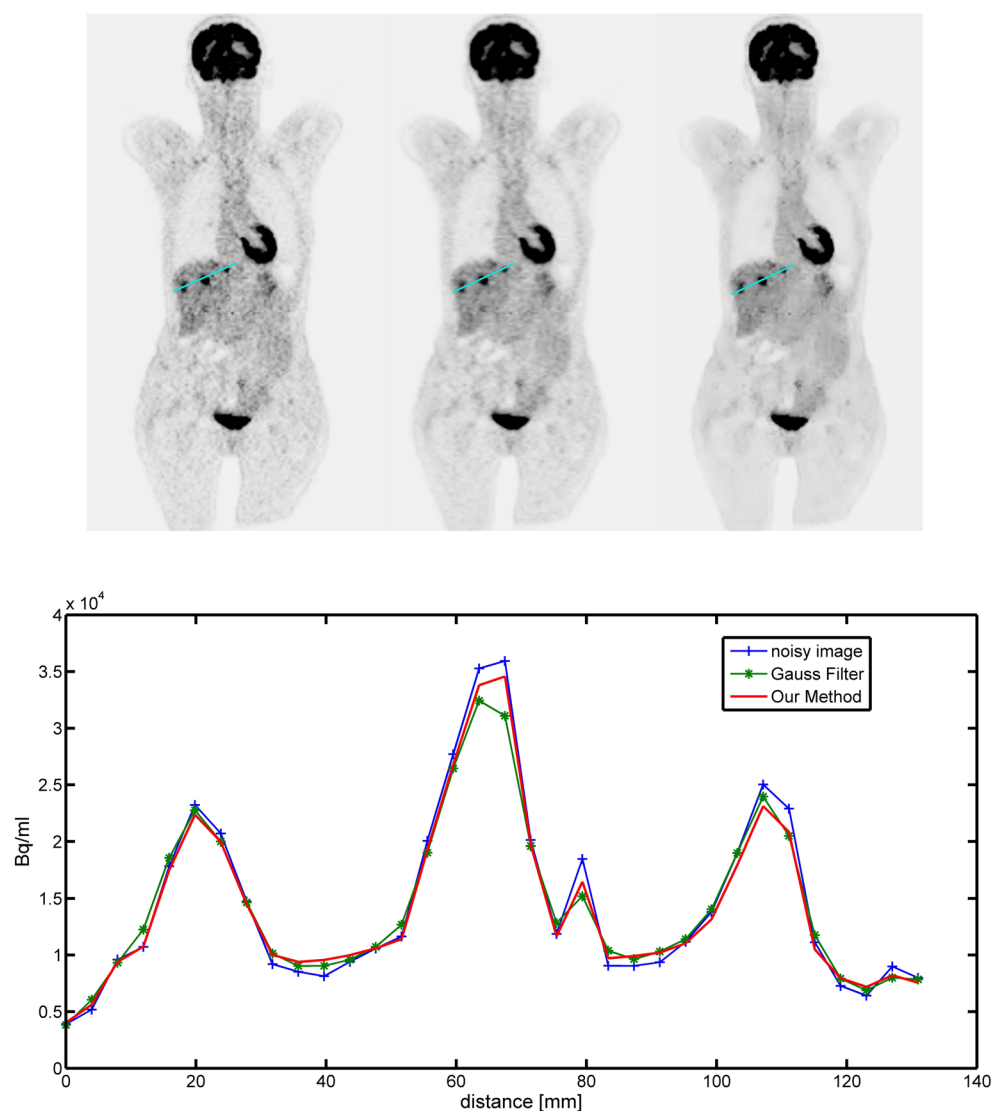


Figure 5. Example patient 1; coronal slice with liver lesions. Top: image without post-reconstruction filter (left), standard Gaussian filter processing (middle), wavelet filter processing described (right). Bottom: the profiles for each image through the lesion are shown.

Figures 5 and 6 show two patient images with tumour uptake in the liver and mediastinum, demonstrating better signal preservation and an improved contrast between the tissues of the proposed method versus the usual processing.

Finally, the extension to 3D shows an improvement in these irregular lesions whose geometry extends over the sagittal and coronal projections, allowing researchers to retrieve the edges with greater sharpness.

Although this slight gain is difficult to assess, because the true edges are unknown in the metabolic imaging provided by PET equipment, it is reasonable to think that there is some gain by

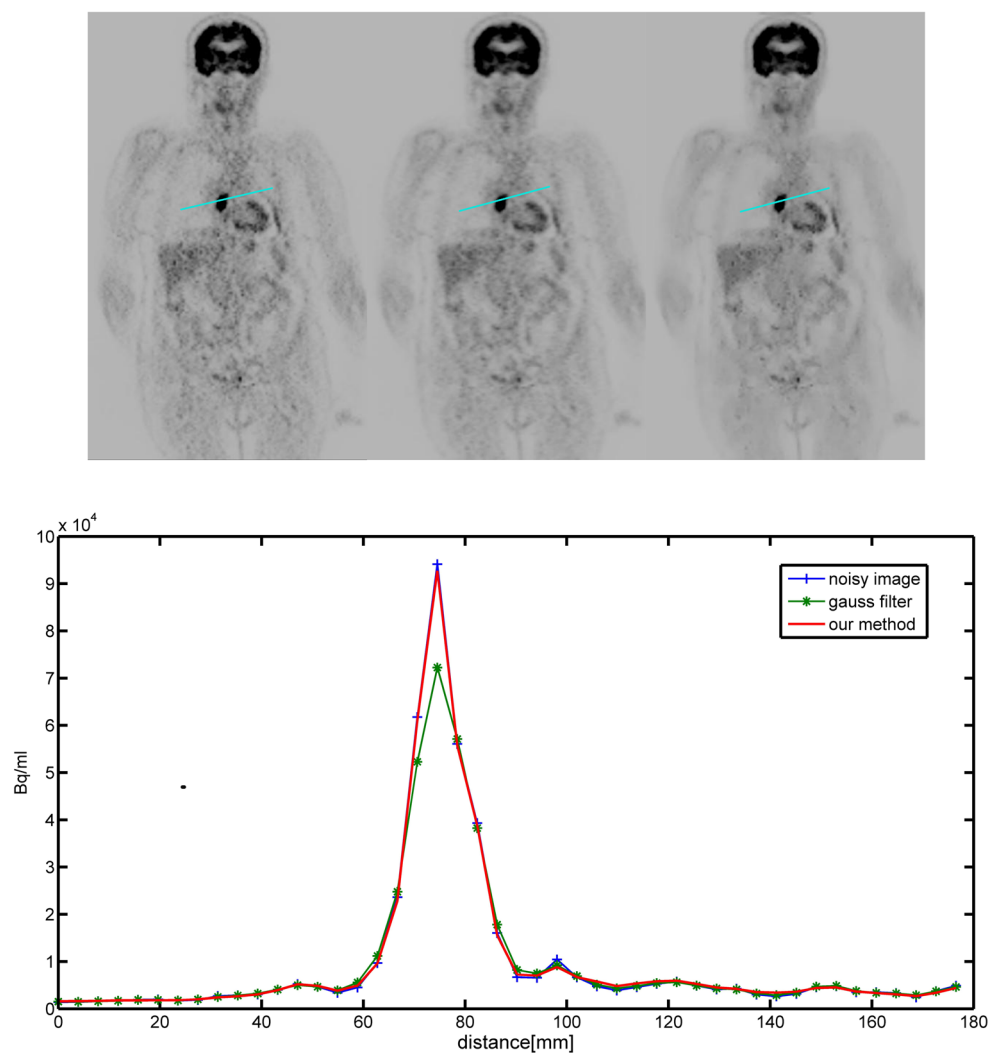


Figure 6. Example patient 2; coronal slice with mediastinum lesion. Top: image without post-reconstruction filter (left), standard Gaussian filter processing (middle), wavelet filter processing described (right). Bottom: profiles are shown for each image throughout the lesion.

combining the information provided by the sagittal and coronal planes. Figure 7 shows the segmentation by thresholding in two patients comparing it with and without the 3D extension. The selected threshold value is the same in each patient (about 50% of the maximum of the tissue).

There are very few differences between each pair of segmented volumes. However, the information provided by the other planes, in addition to the transverse ones, discards voxels that would have been included (occurring in the image of the oral cavity, figure 7 at the top), and voxels that were discarded are now added (occurring in the segmented liver volume, figure 7 at the bottom). In this particular case, the difference between the segmented volumes with and without 3D extension was 1.8% for the oral cavity and 1.2% for the liver. A more accurate solution involves determining the local variance in 3D.

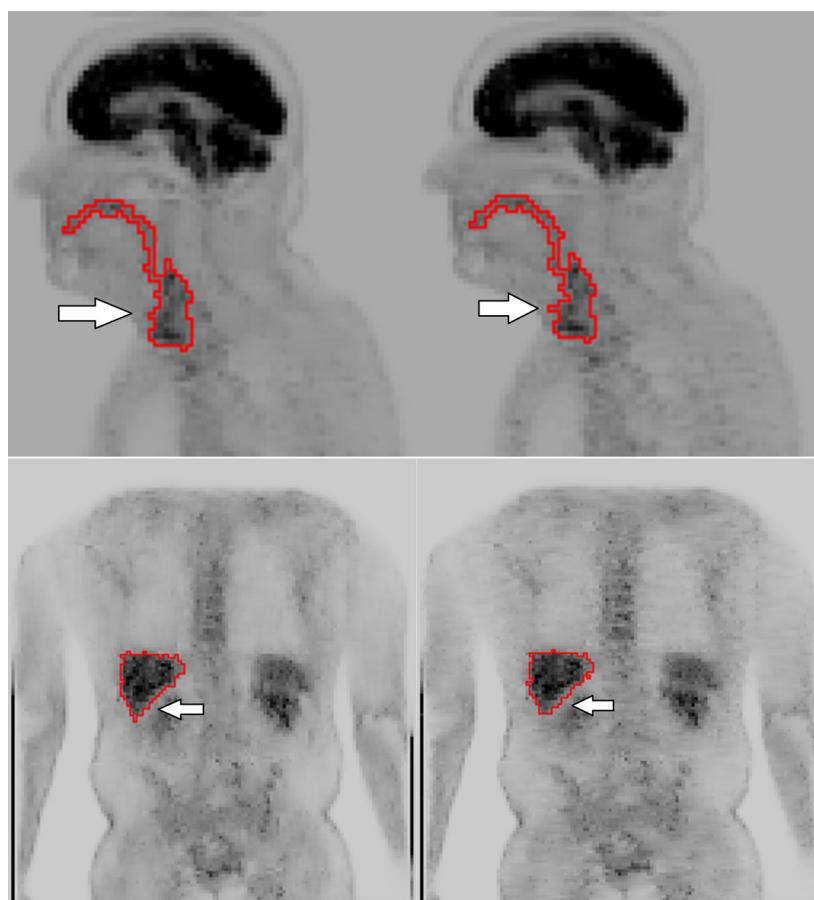


Figure 7. Example patient 3; head and neck segmentation (top). Example patient 4; liver segmentation. The images on the left were processed with a 3D extension, the ones on the right were processed without.

3.5. Execution time

In order to compare execution times, tests were conducted in an unoptimised Matlab environment on a CPU with a Windows 7 operating system and an Intel® processor Core™ i3 to 2.93 MHz with 4GB of RAM. Ten measures were taken with each filtering method for 239 slices of 128×128 (transverse slices). The Gaussian filter runtime was 0.1697 s. The proposed method, without the 3D extension, takes 14.6143 s, i.e. two orders of greater magnitude. The increased length of time is due to the VST and multiscale decomposition routines and their inversion procedures; only 26% of the total time is due to the noise reduction routine.

4. Discussion

In this paper, a nonlinear denoising method based on the wavelet is presented as an alternative to the post-reconstruction filtering of PET images. Noise reduction in PET using wavelet representation is considered ‘state of the art’ (Turkheimer *et al* 1999), but presents certain challenges due to the limited capacity to preserve edges.

In order to address this aspect, we have presented a method based on BayesShrink denoising (Chang *et al* 2000b), including a class solution for context-modelling derived from the auto-correlation matrix. This matrix determines the ratio of each pixel with its neighbours by adapting the threshold applied spatially and identifying ‘significant regions’. Context-modelling can include the parents’ neighbouring levels in the estimated weighted local variance.

Through this approach, the spatial correlation has been taken into account, to consider the intensity correlation previously applied for VST techniques. A mixed Poisson–Gaussian model has been assumed, but it may not be the best one. We have found, in data not presented here, that a homeomorphic (logarithmic) transform also leads to good results. This transform expands low count values and compresses high counts, making them comparable; an improvement of the variance stabilisation process will be the subject of further studies. Finally, we have shown an approach to the 3D process for improving coronal and sagittal resolution.

The method has been presented in the framework of acquisitions in 2D mode. Modern PET scanners acquire in 3D mode to increase sensitivity, and incorporate the time of flight information to reduce noise spread as well. The method described in this paper can be used for this equipment using an appropriate autocorrelation matrix, where aspects such as the resolution are reflected. In the case of an acquisition in 3D mode, possible differences should be considered in the covariance noise across axial FOV.

The proposed method was verified experimentally using a phantom with ‘hot’ inserts and different radioactive environments in the first stage and then applying it to a broad sample of clinical images with various types of cancer pathologies (lung, gastric, head/neck and gynaecological). At least 12 ROIs were taken in each study, placing more than 600 regions for each series, with more than 1800 regions including liver, lung, mediastinum and tumour tissues. The phantom measurements are consistent with those obtained in the patient samples; thus, the proposed method assumes an SNR gain between 20% and 50% on average without a substantial loss of resolution (the absolute intensity values were on average reduced by 2.6% in the SUV_{mean} and 4.4% in the SUV_{max}).

Recently, some authors (Turkheimer *et al* 2008, Le Pogam *et al* 2013) have applied the wavelet transform to the image PET for noise reduction. They introduced two types of approach to reduce the impact of signal intensity on smaller objects. Turkheimer *et al* (2008) used a synergistic approach to recover details from CTs or MRIs previously registered with the PET image. Le Pogam *et al* (2013) used another type of wavelet representation called the curvelet, which is presented as an extension of the wavelet transform including greater directionality. By analysing the residue, this representation is able to recover part of the dismissed signal. Turkheimer *et al* (2008), in a clinical whole-body series of four patients, reported a significant increase in lung and liver SNR (45%) and absolute intensity changes limited to <5%. Le Pogam *et al* (2013) considered a clinical dataset with ten patients without post-reconstruction smoothing. They reported SNR improvements in the mediastinum and liver around 15%–20% with a loss of signal in the mean values (intensity bias) of 1.6% and a maximum decrease of 4.3%. The proposed method gives comparable results as an alternative solution to post-reconstruction filtering.

When considering the run times, the proposed method is two orders of magnitude longer than the usual method, but only 20% of this time is due exclusively to noise elimination routines; 80% of the time is dedicated to variance stabilisation and transform and reconstruction processes—time that should be similar to other methods in the framework of the wavelet approximation.

The European Association of Nuclear Medicine (EANM) has recently published a series of recommendations for the interpretation of the results of the FDG PET/CT oncological imaging of adult patients (Boellaard *et al* 2014), where the use of uptake values SUV-normalised

to lean body mass (referred to as SUL) are the recommended tumour uptake metrics. The liver and/or mediastinum are reference tissues for which we have obtained important improvement in terms of SNR and relative contrast. Therefore, the use of the noise removal methods as presented could be an interesting tool in diagnosis and radiotherapy segmentation; we are considering this for a future project.

5. Conclusion

In this paper, a denoising method using an approach based on the wavelet, intended to overcome the limited capacity of these techniques in the processing of edges, has been presented. Its application in the images of almost 50 patients has shown good results in image quality, making it a strong alternative to the usual post-reconstruction processing methods.

This type of approach may represent a promising tool for noise reduction in PET images.

Funding

This research has not benefitted from any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- Boellaard R et al 2014 FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **42** 328–54
- Chang S G, Yu B and Vetterli M 2000a Adaptive wavelet thresholding for image denoising and compression *IEEE Trans. Image Process.* **9** 1532–46
- Chang S G, Yu B and Vetterli M 2000b Spatially adaptive wavelet thresholding with context modeling for image denoising *IEEE Trans. Image Process.* **9** 1522–31
- Chatziioannou A and Dahlbom M 1996 Detailed investigation of transmission and emission data smoothing protocols and their effects on emission images *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **43** 290–4
- Coifman R R and Donoho D L 1995 Translation-invariant de-noising *Time* **103** 125–50
- Demirkaya O 2002 Anisotropic diffusion filtering of PET attenuation data to improve emission images *Phys. Med. Biol.* **47** N271–8
- Donoho D L 1995 De-noising by soft-thresholding *IEEE Trans. Inf. Theory* **41** 613–27
- Donoho D L and Johnstone J M 1994 Ideal spatial adaptation by wavelet shrinkage *Biometrika* **81** 425–55
- Goossens B, Aelterman J, Luong H, Pizurica A and Philips W 2011 *Wavelet-Based Analysis and Estimation of Colored Noise Discrete Wavelet Transforms—Algorithms and Applications* (InTech) (doi: [10.5772/22839](https://doi.org/10.5772/22839))
- Hofheinz F, Langner J, Beuthien-Baumann B, Oehme L, Steinbach J, Kotzerke J and van den Hoff J 2011 Suitability of bilateral filtering for edge-preserving noise reduction in PET *EJNMMI Res.* **1** 23
- Le Pogam A, Hanzouli H, Hatt M, Cheze Le Rest C and Visvikis D 2013 Denoising of PET images by combining wavelets and curvelets for improved preservation of resolution and quantitation *Med. Image Anal.* **17** 877–91
- Lee J A, Geets X, Gregoire V and Bol A 2008 Edge-preserving filtering of images with low photon counts *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **30** 1014–27
- Mäkitalo M and Foi A 2013 Optimal inversion of the generalized Anscombe transformation for Poisson–Gaussian noise *IEEE Trans. Image Process.* **22** 91–103
- Mallat S 1998 *A Wavelet Tour of Signal Processing* (San Diego, CA: Academic)
- Mallat S G 1989 A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **11** 674–93

- Mansoor A, Bagci U and Mollura D J 2014 Optimally stabilized PET image denoising using trilateral filtering *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics* vol 8673) (LNCS) pp [130–7](#)
- Nason G P and Silverman B W 1995 The stationary wavelet transform and some statistical applications *Wavelets Stat.* **103** [281–99](#)
- Portilla J 2004 Full blind denoising through noise covariance estimation using Gaussian scale mixtures in the wavelet domain Update pp [1217–20](#)
- Robertson C and George S C 2012 Theory and practical recommendations for autocorrelation-based image correlation spectroscopy *J. Biomed. Opt.* **17** [080801-1](#)
- Rousset O G, Ma Y and Evans A C 1998 Correction for partial volume effects in PET: principle and validation *J. Nucl. Med.* **39** 904–11 (PMID: [9591599](#))
- Turkheimer F E, Boussion N, Anderson A N, Pavese N, Piccini P and Visvikis D 2008 PET image denoising using a synergistic multiresolution analysis of structural (MRI/CT) and functional datasets *J. Nucl. Med.* **49** [657–66](#)
- Turkheimer F E, Brett M, Visvikis D and Cunningham V J 1999 Multiresolution analysis of emission tomography images in the wavelet domain *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **19** [1189–208](#)
- Wilson D W and Tsui B M W 1993 Noise properties of filtered-backprojection and ML-EM reconstructed emission tomographic images *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **40** [1198–203](#)

11 Trabajo II



Original paper

Segmentation improvement through denoising of PET images with 3D-context modelling in wavelet domain

Carlos Huerga^{a,*}, Luis Glaría^b, Pablo Castro^c, Luis Alejo^a, José Bayón^a, Eduardo Guibelalde^d^a Medical Physics and Radiation Protection Service, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain^b Radiation Oncology Service, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain^c Medical Physics Department, Hospital Universitario de La Princesa, C/Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain^d Department of Radiology, Faculty of Medicine, Complutense University, Avenida Complutense, s/n, 28040 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Positron emission tomography
3D wavelet transform
Denoising
Segmentation

ABSTRACT

Positron emission tomography (PET) images have been incorporated into the radiotherapy process as a powerful tool to assist in the contouring of lesions, leading to the emergence of a broad spectrum of automatic segmentation schemes for PET images (PET-AS). However, not all proposed PET-AS algorithms take into consideration the previous steps of image preparation. PET image noise has been shown to be one of the most relevant affecting factors in segmentation tasks. This study demonstrates a nonlinear filtering method based on spatially adaptive wavelet shrinkage using three-dimensional context modelling that considers the correlation of each voxel with its neighbours. Using this noise reduction method, excellent edge conservation properties are obtained. To evaluate the influence in the segmentation schemes of this filter, it was compared with a set of Gaussian filters (the most conventional) and with two previously optimised edge-preserving filters. Five segmentation schemes were used (most commonly implemented in commercial software): fixed thresholding, adaptive thresholding, watershed, adaptive region growing and affinity propagation clustering. Segmentation results were evaluated using the Dice similarity coefficient and classification error. A simple metric was also included to improve the characterisation of the filters used for induced blurring evaluation, based on the measurement of the average edge width. The proposed noise reduction procedure improves the results of segmentation throughout the performed settings and was shown to be more stable in low-contrast and high-noise conditions. Thus, the capacity of the segmentation method is reinforced by the denoising plan used.

1. Introduction

Radiotherapeutic process is highly dependent on digital image in many stages of its process. From the prescription to the follow-up of the treatment [1].

Thus, new procedures appear to help in the interpretation and analysis. In general, image segmentation performs an important function in medical image processing and analysis [2]. In radiotherapy, these tasks have an essential role.

The positron emission tomography (PET) image has become a powerful tool, providing functional information on radiotracer localisation and extension in pathological regions [3], making it fundamental in the radiotherapeutic process, which needs to precisely contour regions of pathological uptakes for helping to define target volumes. The PET image is characterised by a low signal-to-noise ratio (SNR) and blurred edges in comparison with other modalities (CT or MRI). Small

volumes are affected by the partial volume effect (PVE) [4], a limiting characteristic of PET images; thus, image preparation is necessary prior to segmentation. In many cases, this stage includes the application of noise reduction procedures.

Noise is one of the most relevant affecting factors in segmentation [5], and the noise reduction method is one of the keys to its application. The effectiveness of maintaining the uptake magnitude is one of the challenges facing denoising algorithms for PET images. The algorithm used must also preserve the edges to prevent contour modification of the objects and as well as prevent changes in the volumes of interest.

However, the recent Report of American Association of Physicists in Medicine (AAPM) Task Group No. 211 [6] shows that few authors provide information on presegmentation processing. The study by Geets et al. [7] is one of the few that explicitly includes this stage of pre-processing in the segmentation framework. In this study, the denoising process is performed within the segmentation framework, as a previous

* Corresponding author.

E-mail address: carlos.huerga@salud.madrid.org (C. Huerga).<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.08.008>

Received 23 March 2018; Received in revised form 22 May 2018; Accepted 12 August 2018

1120-1797 / © 2018 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

step, by applying a bilateral filter (bf) and using a deblurring process to compensate for the effect of the system's point spread function (psf). Other authors [8,9] have used anisotropic diffusion filtering (adf) during the preparation stage of the image. The use of adf prevents blurring of the object's edges and preserves the average activity within a region. A combined approach of noise reduction and the process of segmentation by means of wavelets is shown in a study by Hanzouli et al. [10], using the anatomical information of the CT. The sensitivity of the segmentation process with the choice of the postreconstruction filter has been demonstrated by McGurk et al. [11], showing that the choice of the filter can produce wide variations in segmentation accuracy depending on the method used. Taking into account the previous Report of the AAPM [6], relatively few authors focus on the filtering process as a necessary step prior to segmentation; those who do, however, agree to use filtering procedures with favourable edge preservation properties.

We have proposed a wavelet-based noise reduction technique [12] with the ability to maintain uptake values while preserving the edges in “significant” regions (determining the local variance through the correlation of pixels and adapting the denoising process to the context). In this study, the extension to 3D was estimated by averaging the various directions of each voxel. We are proposing in the following paper an improvement when obtaining the relation of each voxel with its context directly in 3D (full 3D). This algorithm has two important features that make it especially interesting in segmentation tasks.

The first feature is significant noise reduction in the background regions, which had been outlined in the previous study, with an increase in contrast between various tissues (liver, lung, mediastinum) being considered as reference [13]. The second essential feature is edge preservation, which is crucial in segmentation tasks. This property is improved when the relationship of each voxel with its 3D surroundings is evaluated.

In this study, the capabilities of the improved noise reduction algorithm under various automatic PET segmentation schemes (PET-AS) are shown. In order to accomplish this demonstration, the denoising method we proposed has been compared with other methods of noise reduction frequently used in this process, showing how the efficacy of the segmentation method is reinforced by the used denoising plan.

2. Materials and methods

2.1. Datasets and ground truth

Various image datasets were used to show the effect of filtering using various methods of segmentation in a wide variety of images with various resolutions and various signal-to-background (S/B) ratios and noise levels. International Electrotechnical Commission (IEC) phantom images with hot inserts were used, considering various S/B ratios. The evaluation mask (the “Ground Truth”) was determined by manual segmentation in CT images using a spherical 3D region of interest (ROI) which was later downsampled. This phantom was not without some limitations [6]; among others, the wall effect on the inserts [14] and its regular shape. Taking into account both considerations, a synthetic phantom with highly irregular lesions and a high number of radioactive environments was used. The evaluation mask in this case was the contour used for the generation of the lesion. In order to introduce an approximation to the clinical situation, simulated lesions were generated in six patients and were postprocessed with each filter. To assess the influence of filtering on manual contouring, lesions of known size dimensions were contoured by an expert radiotherapy oncologist. The details of each data set are reported below.

2.1.1. IEC phantom series: spherical objects

A NEMA IEC Body methacrylate Phantom 2001 was used, simulating a human thorax. It has an internal length of 194 mm and contains six spheres with internal diameters of 10, 13, 17, 22, 28 and 37 mm and

a wall thickness of 1 mm. It includes a cylindrical cold central insert 180 mm in length and 51 mm in diameter. To simulate lesions of various sizes in distinct radioactive environments, the thorax volume was filled with variable activity concentrations of 18F, from 7.1 kBq ml⁻¹ to 23.3 kBq ml⁻¹; and the spheres were subsequently filled with an approximate concentration of 115 kBq ml⁻¹. Three scenarios were considered with approximate (S/B) ratios of 20:1 (high contrast), 10:1 (medium contrast) and 5:1 (low contrast).

The acquisitions were performed using a GE Discovery LS PET/CT scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA). This hybrid scanner combines CT multislice LightSpeed with an 18-ring (14.5 cm) PET Advance NXi with bismuth germanate detector blocks. The PET data were acquired in two-dimensional mode, with a field of view of 50 cm and 4 min scan time. The PET images were reconstructed with CT-based attenuation correction without PSF correction, using the iterative ordered subset expectation maximisation (OSEM) method, with two iterations and 28 subsets. The PET images were reconstructed in a 128 × 128 matrix (35 slices) with a voxel size of 3.906 mm × 3.906 mm × 4.250 mm.

With this pixel size, some algorithms were unable to segment the smaller spheres. This becomes noticeable in low-contrast scenarios. Therefore, an extra reconstruction was performed in a 256 × 256 matrix with a voxel size of 1.953 mm × 1.953 mm × 4.250 mm for the low-contrast case. This acquisition was named ~5:1 HR (low contrast and high resolution).

2.1.2. Simulated phantom series: irregular objects

Synthetic images were built using the PETSTEP simulator [15]. PETSTEP is a series of open-source routines developed in the Matlab environment (MathWorks, Natick, MA). PETSTEP operates in the framework of the computational environment for radiotherapy research (CERR) [16]. A GE Discovery 690 PET/CT scanner was modelled, using images of a 20-cm diameter cylindrical phantom, where irregular target tumours were manually contoured. Values used in the simulated scanner were as follows: random fraction, 0.07; scatter fraction, 0.37; sensitivity, 7.4; and true counts/kBq/s and PSF, 4.9 mm. The images were projected for obtaining sinograms in which the desired Poisson noise level was introduced and reconstructed using OSEM (two iterations and 24 subsets) with CT-based attenuation correction and without PSF correction. Images were in a 256 × 256 matrix with a voxel size of 2.058 mm × 2.058 mm × 4.250 mm. The tumours were simulated with an S/B ratio ~ 3.5 and a background activity of 13.3 kBq/ml. Seven lesions with volumes between 2.3 ml and 14.7 ml were generated Fig. 2 at the top shows a representative slice of the lesions) in four different noise environments, with varying acquisition times of 30 s, 60 s, 180 s and 360 s, corresponding to total counts of 1.58×10^7 , 3.16×10^7 , 9.48×10^7 and 1.90×10^8 , respectively. The values of the background level noise of the nonfiltered images are shown in Table 1. The various filters described below were applied after the OSEM reconstruction.

2.1.3. Simulated clinical series

The PETSTEP simulator [15] was used as in the previous case to build the synthetic clinical images. In this case, the GE DLS PET/CT scanner was modelled, and the values were as follows: random fraction, 0.08; scatter fraction, 0.43; sensitivity, 6.4; and true counts/kBq/s and PSF, 5.1 mm. Reconstruction, as with the original images, was performed using a 2D-OSEM with CT-based correction without PSF correction, obtaining reconstructed images of 128 × 128 matrix with a voxel size of 3.906 mm × 3.906 mm × 4.250 mm. Synthetic realistic lesions were implanted in images from six patients: three head and neck and three lung and mediastinum. The lesions were modelled based on clinical images and were manually contoured in CT images and assigned an uptake level. The simulation was then performed using these contours. As in previous cases, the considered filters were applied after the reconstruction. Volumes were obtained via manual contouring by an expert radiation oncologist and were compared with the masks used

Table 1

Filter effect. Noise level input (%) (second column) and noise level output (%) in the rest of the columns. Intensity bias in signal in the output image is indicated in parentheses. Values corresponding to the spherical objects are at the top, and those corresponding to the simulated irregular series are at the bottom.

Spherical objects		Noise level output % (intensity bias %)					
S/B	Noise level input (%)	g3f	g5f	g7f	bf	adf	3Dwf
~ 20:1	23.1	22.7 (−0.1)	17.9 (−2.2)	15.0 (−4.9)	16.2 (−2.4)	9.9 (−0.5)	13.2 (−0.3)
~ 10:1	19.7	19.2 (−0.2)	14.1 (−2.7)	10.6 (−5.9)	12.1 (−2.4)	5.7 (−0.5)	8.8 (−0.7)
~ 5:1	14.5	14.2 (−0.2)	9.9 (−2.9)	6.8 (−6.0)	8.3 (−2.4)	3.6 (−0.5)	6.0 (−0.8)
~ 5:1HR	19.5	13.8 (−1.6)	9.5 (−3.7)	5.9 (−7.3)	7.6 (−3.4)	13.9 (−0.2)	5.7 (−1.8)
Irregular objects		Noise level output % (intensity bias %)					
Time [s]	Noise level input (%)	g3f	g5f	g7f	bf	adf	3Dwf
30	24.9	11.9 (−14.4)	6.6 (−27.7)	3.8 (−40.2)	10.2 (−8.9)	13.1 (−4.0)	7.8 (−8.2)
60	19.4	9.9 (−10.4)	6.0 (−21.4)	4.0 (−32.0)	8.2 (−5.8)	11.2 (−1.8)	7.9 (−3.1)
180	13.7	6.1 (−4.9)	3.6 (−16.8)	2.5 (−26.3)	5.5 (−3.5)	6.0 (−0.7)	4.5 (−1.1)
360	9.7	5.3 (−7.5)	3.4 (−16.0)	2.5 (−25.2)	5.0 (−3.3)	4.2 (−0.7)	4.3 (−0.5)

in the generation of the lesions.

2.2. Filters

The comparison was made using the filters most frequently used in segmentation tasks, according to the AAPM report [4]. Thus, the proposed 3D wavelet-based filter (3Dwf) was compared with a set of Gaussian kernels, commonly used in daily practice. Bilateral and anisotropic diffusion filtering were also included in the comparison, both with excellent edge-preserving properties. Other approaches included in the AAPM report [4], incorporating anatomical information from other modalities, have proven their usefulness; however, they can create artefacts when the anatomical-functional correlation is not correct, and thus will not be considered in this study.

2.2.1. 3D wavelet-based filter: 3Dwf

The proposed algorithm is based on spatially adaptive wavelet shrinkage with context modelling based on the correlation of neighbouring pixels. It has been described in detail in Huerga et al. [12].

In this study we have implemented some improvements: The most relevant difference is that the calculation is performed directly in 3D. In the study by Huerga et al. [12], the 3D estimation was performed by averaging the various directions in each voxel, but the result is incomplete. To obtain a determination of local variance for each coefficient, including the information on the neighbouring voxels in the three projections, we have based the wavelet transformation on dual-tree complex wavelet transform (DTCWT) in 3D described by Selesnick [17]. The DTCWT possesses excellent characteristics of shift invariance, is directionally selective and is less redundant than the stationary wavelet transform (SWT). Transform coefficients of the real and imaginary part are obtained by the application of real filters in each orientation, so that the procedures of the general theory of the wavelet transform are applicable. After the application of the DTCWT, the local variance determination of noise-free coefficients is obtained through the autocorrelation function in 3D (3D-ACF) and in the wavelet domain.

Fig. 1 compares, in a representative way, the result to be expected with the modifications taken into account in this study with respect to the previous study. It represents current 3D direct processing versus the 3D estimation that was previously performed [12] in a head and neck case. The PET-AS used is an adaptive threshold segmentation (ATS) solution described below because it was considered (as will be shown) the best possible solution. When averaging in each direction, some voxels are erroneously included (red arrow) or excluded (blue arrow). The application of the DTCWT, with much more directionality and the context determination including all the neighbours of each voxel (not only the contents in a given plane), leads to an improvement over the estimate by averaging. Table 5 includes the global differences that can

be expected respect 3D estimation according to [12] and the improvement implemented in this work.

Other minor changes refer to avoid variance stabilization techniques (VST) that were used in [12]. The tests showed that the application of a previous VST step does not produce notable differences; thus, they were eliminated, reducing the computational cost and the complexity of the code. This topic will briefly be addressed in the Discussion section.

2.2.2. Gaussian filter: g3f, g5f and g7f

The most widely used post reconstruction filter is the Gaussian filter, of which the Gaussian filter with full width at half maximum (FWHM) of 5 mm is the filter most commonly included in publications. This filter is simple to implement and has a low computational cost; however, the SNR gain competes with the edge preservation, depending on the FWHM used [7]. A 3D Gaussian filtering was applied to each series with a 3 mm, 5 mm and 7 mm FWHM kernel, named *g3f*, *g5f* and *g7f*, respectively.

2.2.3. Bilateral filter: bf

A previously optimised *bf* [18] was applied with a 6 mm FWHM spatial kernel for a 2.058 mm × 2.058 mm pixel size and a FWHM of 7 mm for a 3.906 mm × 3.906 mm pixel size. In the radiometric domain, the FWHM kernel was adapted to local activity. The *bf* edge preservation features have already been observed by other authors [7,18]. The filter optimization was based on a fit of SNR values and bias intensity with the proposed wavelet-based filtering (3Dwf). The spatial kernel determines the number of neighboring voxels contributing significantly to the averaging process. The intensity-dependent part modulates the values included in this averaging. To preserve the edges of an object, the width of the intensity kernel must be smaller than local contrast. But not smaller than noisy range, because it could remain untouched. Thus, parameters selection is critical for the *bf*. The partial volume effect, the noise characteristics of the PET image (with intensity-dependent values) complicates this process.

2.2.4. Anisotropic diffusion filter: adf

The *adf* has been used as a previous step in PET image segmentation by several authors [8,9]. We applied the *adf* model proposed by Perona and Malik [19]. The *adf* is an iterative filter that generates blurred images based on an anisotropic diffusion process. The diffusion function acts as an edge-stopping function. Different solutions can be applied to fit parametric values of this function. This requires noise estimation. A value based on a percentile of the accumulated histogram of the absolute values of the gradient is used in [9,19]. Median absolute deviation, more robust to outliers, is also proposed as noise estimator in [20]. In addition, this estimate can be applied inside or outside the iterations.

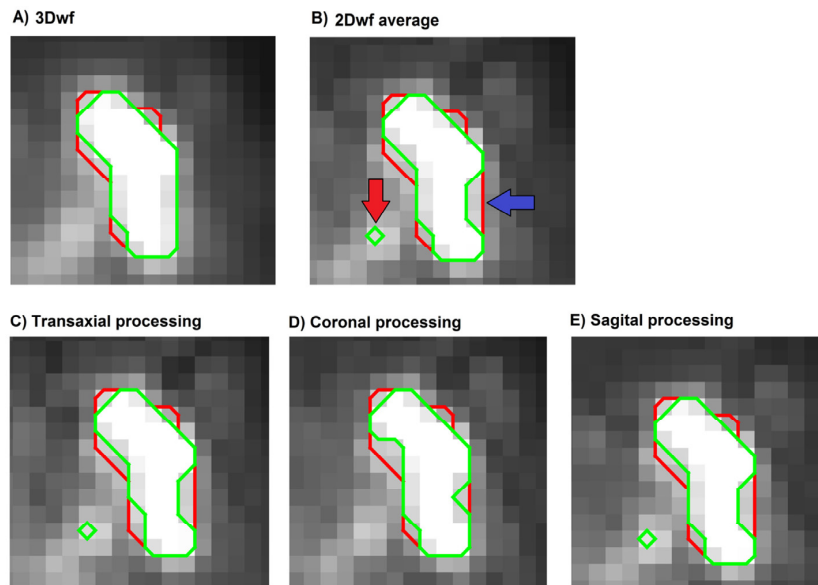


Fig. 1. Processing Comparison. Representative ATS head and neck lesion. In red, the simulated tumour (Ground Truth); in green, the result of ATS. Top: (A) 3Dwf; (B) 2Dwf average: the 3D estimate was made by averaging the 2D processing result of each projection. Bottom: (C), (D) and (E) are the result of processing each projection in 2D.

Test were performed comparing SNR values and intensity bias with the proposed wavelet-based filtering (3Dwf). In our case, the parametric values of this function have been estimated using the median absolute deviation of the image gradient as noise estimator in each iteration. The number of iterations has been limited to avoid oversmoothing, imposing 10 iterations for regular objects dataset and 15 for irregular objects dataset.

2.3. PET-AS procedures

Many segmentation procedures have been classified in the literature [5,6]. In this study, five have been selected according to the current vendor implementations [6]. These include the class of threshold-based algorithms (*thresholding*). Algorithms based on edge recognition are included (*gradient*) and those based on region of interest homogeneity (*region-based*). These algorithms, frequently used in clinical practice, are very sensitive to image noise, however. Finally, a method based on the statistical distribution of pixel intensity to partition the image has also been included (*clustering*).

2.3.1. Fixed threshold segmentation: FTS

The simplest segmentation scheme is based on the application of a fixed threshold by selecting the pixels above it. A threshold of 50% was used and applied to the maximum values average (to avoid spurious spikes 8 pixels were selected when it was possible) within a ROI, which involved the signal to be segmented.

The choice of threshold is arbitrary. In our case, a 50% threshold of the maximum was selected, following Hatt et al. [21], which indicates the robustness of this selection compared with a 42% threshold of the maximum (commonly used).

2.3.2. Adaptive threshold segmentation: ATS

Use of a single threshold value has limitations due to the large number of influencers. An ample bibliography [22,23] attempts to solve the problem of choosing a threshold adapted to various factors, such as acquisition conditions, equipment, S/B ratio and volume. In our case, the objective is not to evaluate the PET-AS algorithm, but to determine the influence denoising has on it; thus, the applied ATS is one that minimises the difference between the Ground Truth and the segmented volumes. This ATS only makes sense as a concept, without any practical

intent.

2.3.3. Watershed gradient segmentation: WGS

The watershed transform was applied to the gradient image in a similar manner as that used by Drever et al. [24]. The problem of oversegmentation associated with this technique was solved by morphological operations [25]. The choice of mark size (crucial question) was performed by a previous thresholding step using Otsu's method [26] to determine the number of N points above the threshold. We found from experimental tests that the adequate radius of the marks (disks) is $\sqrt{N/4}$ pixels for 256×256 matrix size and $\sqrt{N/2}$ pixels for 128×128 matrix size.

2.3.4. Adaptive region growing: ARG

An algorithm for seeded region-growing based on similarity of intensities proposed by Li et al. [27] was implemented. Via this algorithm, each pixel value is compared to the current cluster intensity average and is incorporated if it is within threshold T. To make it adaptive, the threshold T should vary from 0% to 100% in increments of 1%. The algorithm is stopped when a variation of volumes exceeds a certain magnitude. This algorithm is very sensitive to the initial seed value. This produces an “all-or-none” effect, in which all pixels (including the background) or none are selected. Constraints were applied based on a rough ROI, manually contoured to limit the tumour boundary and to choose the preliminary threshold.

2.3.5. Affinity propagation clustering: AP

We used the affinity propagation (AP) algorithm proposed by Foster et al. [28,29]. This method uses a similarity metric between the data points along the grey-level histogram of the image, then AP to cluster the intensities based on this metric.

The problem of labelling was solved using an optimum value for each filter used. It was considered as label optimum value the obtained for the sphere with diameter of 22 mm (intermediate size) in the medium contrast acquisitions for the IEC phantom. It was also necessary to use a rough manually contoured ROI to obtain the correct labelled cluster.

Table 2

Blur measure: The second column shows the average edge width of nonfiltered images (*nf*). The increase of the width with respect to *nf* is indicated for each filter. Spherical objects are located at the top and irregular series at the bottom.

Spherical objects		Increase of the width with respect to <i>nf</i> (in pixels)					
S/B	Width of <i>nf</i> image (in pixels)	<i>g3f</i>	<i>g5f</i>	<i>g7f</i>	<i>bf</i>	<i>adf</i>	<i>3Dwf</i>
~ 20:1	4.4	0.0	1.1	2.3	0.5	1.1	0.1
~ 10:1	4.6	0.0	0.5	1.5	1.3	1.3	0.4
~ 5:1	4.0	0.1	1.4	2.6	1.3	1.6	1.1
~ 5:1HR	4.6	0.6	1.5	3.6	1.0	1.6	0.9
	Mean	0.2	1.1	2.5	1.0	1.4	0.6
Irregular objects		Increase of the width with respect to <i>nf</i> (in pixels)					
Time [s]	Width of <i>nf</i> image (in pixels)	<i>g3f</i>	<i>g5f</i>	<i>g7f</i>	<i>bf</i>	<i>adf</i>	<i>3Dwf</i>
30	4.1	0.8	2.4	3.8	1.5	1.6	2.1
60	4.7	2.0	2.4	3.0	2.7	3.3	2.3
180	4.9	1.6	2.9	3.8	1.8	2.4	1.4
360	5.3	1.1	2.4	3.7	2.6	3.3	1.5
	Mean	1.4	2.5	3.6	2.1	2.6	1.8

2.4. Segmentation evaluation

The coincidence of shape on segmented volume with the Ground Truth was evaluated. The Dice metric (Dice similarity coefficient, DSC) and classification error (CE) were used. These are defined as [6]:

$$DSC = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (5)$$

$$CE = \frac{FP + FN}{|A|} \quad (6)$$

where A is the Ground Truth (reference volume), B is the measured volume to be evaluated (segmented volume), FP (false positive) is the volume included erroneously in segmentation (does not belong to the Ground Truth) and FN (false negative) is the volume not included in segmentation.

DSC provides a measure of overlap between the two volumes. It is normalised so that with a perfect coincidence, $DSC = 1$ is obtained. If only half of the evaluated volume coincides with the reference, then the $DSC = 0.5$. Several authors [30,31] consider that values of $DSC > 0.7$ represent a good result for a PET-AS. CE represents the segmentation error, both for excess or lack. Mean CE and associated standard deviation (SD) can be used to estimate the accuracy and precision of the segmentation algorithm associated with a denoising procedure.

A blurring measure was introduced using the method described by Marziliano et al. [32], which performed an objective blur estimation by computing the width average of all horizontal and vertical edges in the image. In short, the algorithm measures the edge width by iterating in each row (and column) and looking for the edge ends. The found width is accumulated in a total edge width counter and then divided between the number of borders found. The method requires an edge detector (usually Sobel), but it is very sensitive to image noise. In our case, the reference mask to locate and quantify only the edges of interest was used, thus preventing the possibility of finding spurious edges due to noise. This metric is a rough width edge estimate and its value should not be taken in isolation. This index was applied in the same manner to the various filters in the study and it will be used in the Discussion to establish a relationship between their values and the considered filters. It also has the advantage of being very simple to apply.

3. Results

3.1. Filters in phantom series

Table 1 summarises the filter effect for both phantom studies. The noise level (evaluated as standard deviation/average $\times 100$) obtained

from various ROIs in the background region is indicated in both the input series and after filter application. We include in parentheses an estimate of the intensity bias. The intensity differences when applying various filters depends on the object size. We used a global score evaluated by means of ROI for each object and determined the mean value difference for each of them with respect to the nonfiltered image. The final index that is shown is the average response of all the objects. To avoid bias in the evaluation, the ROIs were identical for each data series.

As shown, the *g3f* filter barely reduces the noise level in spherical object series (*IEC-phantom*). This is due to pixel size of these series (3.906 mm), reconstructed in a 128×128 matrix. This does not occur in the case of irregular object series (*simulated phantom*), with a pixel size inferior to the FWHM of this filter. As the Gaussian kernel size increases, the noise level progressively decreases, as shown. Normally the filtering process involves a loss of signal intensity. As expected, Gaussian filters decrease the noise level at the expense of a strong loss of signal intensity, with this loss increasing with the kernel width used. The *bf*, *adf* and *3Dwf* are designed to minimise this intensity loss. These filters show a reduction in the noise level comparable to *g5f* or *g7f*, with a much lower signal intensity reduction (from table, the intensity bias and noise decreased ratio is greater than 1 for gaussian filters and below 1 for edge preserving filters). In particular, this table shows the good parameter adjustment implemented in *bf* and *adf*.

In order to better characterise the proposed filter, refer to Table 2, which shows the blurring measure of each dataset obtained by the Marziliano method [32]. To consider only the effect due to the filter, the results show the average edge width difference with respect to the nonfiltered images.

To measure the filter-induced blurring, the width of the nonfiltered images has been subtracted in each case due to the high variability in the average edge width of nonfiltered images. Tests (not shown here) with various stopping criteria for the OSEM algorithm show that the reason for these differences is probably due to the different convergence rates of the OSEM method.

The results in Table 2 are consistent with those in Table 1. In the case of the *g3f*, *g5f* and *g7f* filters, the blurring increase matches the loss of signal intensity. As shown, the blurring degree induced by the non-linear filters, *bf*, *adf* and *3Dwf*, can be quantified and is comparable to *g3f*. As shown in both tables, the proposed filter *3Dwf* shows a more appreciable compromise between noise reduction, maintaining signal intensity and preserving edge.

Fig. 2 shows, in a representative manner, the behaviour of the ARG and WGS algorithms implemented for the series, with irregular objects under various noise reduction procedures. As indicated in the caption,

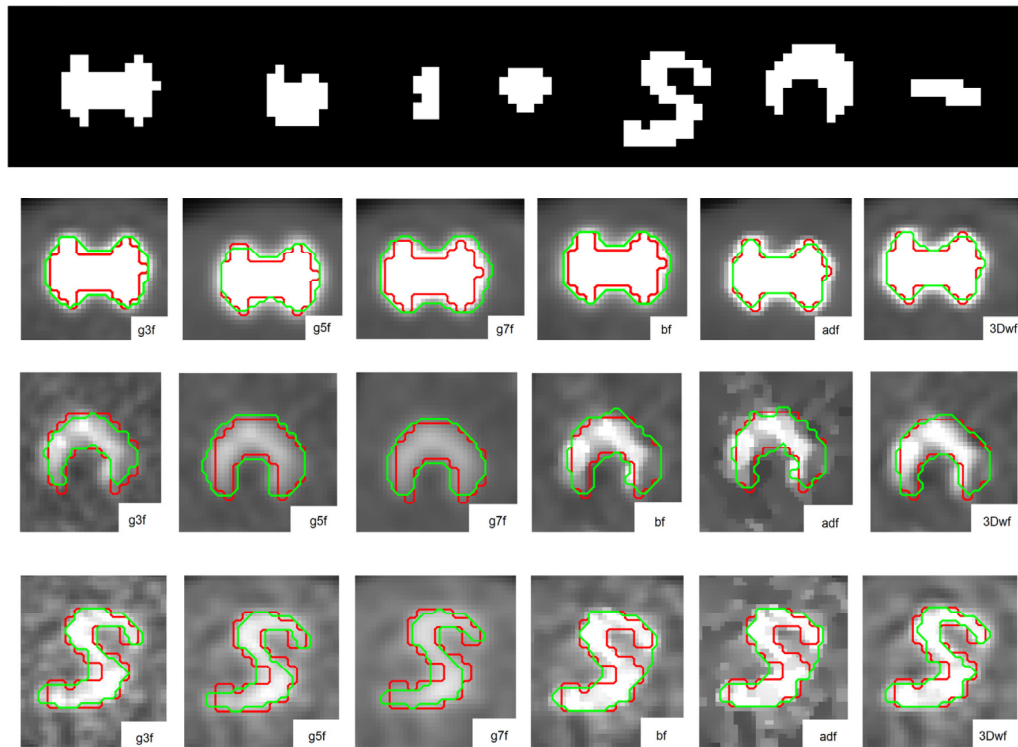


Fig. 2. Representative segmentation result of irregular object. First Row: Representative slice of the lesions (evaluation mask), outlined in red below. Second row: ARG segmentation “tie” object. (DSC, CE) measures in this slice are g3f (0.88, 0.26), g5f (0.89, 0.23), g7f (0.79, 0.54), bf (0.86, 0.33), adf (0.94,0.13), 3Dwf (0.94,0.13). Noise level before denoising = 9.7% (low noise). Third row: AP segmentation “croissant” object. (DSC, CE) measures in this slice are g3f (0.87, 0.23), g5f (0.84, 0.38), g7f (0.86, 0.31), bf (0.90, 0.22), adf (0.90, 0.19), 3Dwf (0.92, 0.18). Noise level before denoising = 19.4% (medium noise). Fourth row: WGS segmentation “S” object. (DSC, CE) measures in this slice are g3f (0.83, 0.33), g5f (0.78, 0.41), g7f (0.77, 0.42), bf (0.80, 0.45), adf (0.80, 0.46), 3Dwf (0.83, 0.33). Noise level before denoising = 24.9% (high noise).

three different noise levels have been considered. The values of the metrics used in each slice are also indicated. As presented, filtration using 3Dwf is shown to be more polyvalent, obtaining better performance in all cases. The positive result obtained by the filter g3f in the “S” object can be observed. The morphological operations implemented in WGS, prior to clustering, perform a process of filling objects in the foreground and noise reduction in the background. This means that low-filter methods such as g3f, which produce less smoothing and preserve edges better, benefit from this segmentation procedure.

Table 3 shows the mean values of the DSC and CE metrics against

each filter and the segmentation method on the phantom series with spherical inserts including only the reconstructions of 128×128 matrix size. Table 4 shows these mean values for the irregular inserts series.

As indicated in the Table 3 caption, the WGS and ARG algorithms are unable to segment smaller spheres (10- and 13-mm diameters) due to the resolution (128×128 with 3.906 mm/pixel) and implementation; thus, they were excluded from the evaluation (this exclusion was made for all filtering schemes).

It is worthwhile to address the effect of small objects on these two

Table 3

Mean and standard deviation (in parentheses) of DSC and CE metrics for spherical inserts (*with this resolution the WGS and ARG implementation are not able to segment the smaller spheres).

Filter	DSC					CE				
	FTS	ATS	WGS*	ARG*	AP	FTS	ATS	WGS*	ARG*	AP
g3f	0.81 (0.10)	0.88 (0.05)	0.84 (0.07)	0.70 (0.17)	0.83 (0.18)	0.33 (0.16)	0.24 (0.10)	0.32 (0.20)	0.57 (0.27)	0.27 (0.22)
g5f	0.85 (0.07)	0.88 (0.06)	0.83 (0.07)	0.71 (0.16)	0.84 (0.17)	0.30 (0.15)	0.25 (0.12)	0.36 (0.22)	0.69 (0.44)	0.25 (0.22)
g7f	0.82 (0.13)	0.87 (0.07)	0.73 (0.17)	0.69 (0.15)	0.80 (0.20)	0.48 (0.59)	0.25 (0.14)	0.42 (0.22)	0.77 (0.55)	0.30 (0.28)
bf	0.83 (0.09)	0.88 (0.05)	0.84 (0.07)	0.70 (0.16)	0.86 (0.17)	0.31 (0.15)	0.23 (0.14)	0.32 (0.19)	0.66 (0.39)	0.28 (0.30)
adf	0.83 (0.08)	0.88 (0.06)	0.79 (0.14)	0.69 (0.19)	0.84 (0.16)	0.31 (0.17)	0.24 (0.11)	0.37 (0.22)	0.60 (0.25)	0.32 (0.41)
3Dwf	0.86 (0.06)	0.88 (0.06)	0.85 (0.06)	0.74 (0.12)	0.87 (0.11)	0.28 (0.14)	0.24 (0.10)	0.31 (0.17)	0.55 (0.27)	0.26 (0.20)

Table 4

Mean and standard deviation (in parentheses) of DSC and CE metrics for irregular inserts (IEC-phantom).

Filter	DSC					CE				
	FTS	ATS	WGS	ARG	AP	FTS	ATS	WGS	ARG	AP
g3f	0.79 (0.07)	0.85 (0.05)	0.81 (0.06)	0.83 (0.05)	0.74 (0.14)	0.51 (0.23)	0.31 (0.10)	0.37 (0.15)	0.31 (0.11)	0.69 (0.69)
g5f	0.67 (0.11)	0.80 (0.07)	0.77 (0.06)	0.81 (0.06)	0.76 (0.08)	1.07 (0.49)	0.40 (0.13)	0.44 (0.15)	0.39 (0.13)	0.52 (0.12)
g7f	0.49 (0.17)	0.78 (0.07)	0.75 (0.06)	0.79 (0.06)	0.76 (0.07)	2.59 (1.64)	0.44 (0.14)	0.47 (0.14)	0.42 (0.12)	0.53 (0.12)
bf	0.80 (0.10)	0.87 (0.06)	0.82 (0.06)	0.85 (0.08)	0.84 (0.07)	0.41 (0.16)	0.27 (0.12)	0.35 (0.13)	0.30 (0.15)	0.37 (0.22)
adf	0.79 (0.11)	0.87 (0.08)	0.80 (0.09)	0.84 (0.08)	0.81 (0.12)	0.40 (0.17)	0.29 (0.17)	0.45 (0.35)	0.32 (0.16)	0.38 (0.19)
3Dwf	0.85 (0.05)	0.88 (0.05)	0.84 (0.05)	0.87 (0.07)	0.86 (0.05)	0.33 (0.12)	0.24 (0.11)	0.31 (0.09)	0.27 (0.13)	0.29 (0.11)

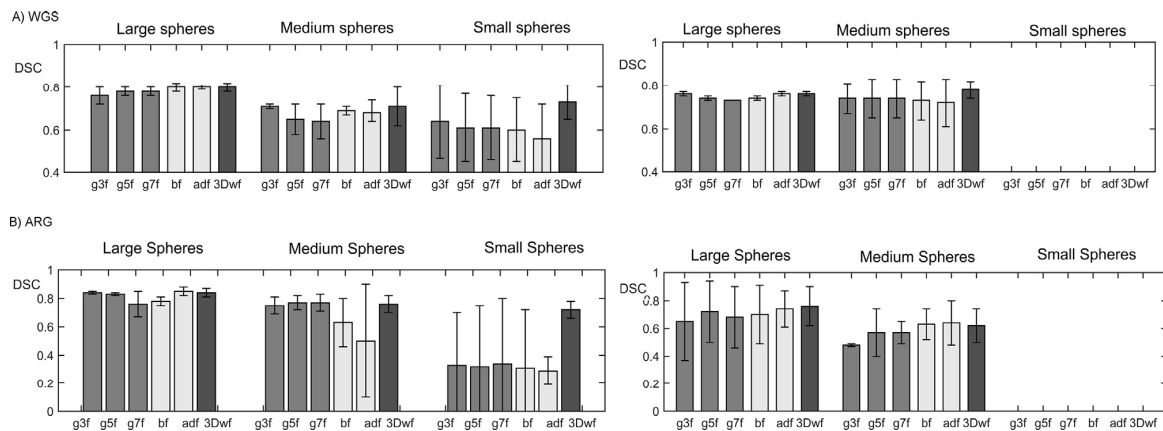


Fig. 3. Effect of the object size for the WGS (top) and ARG (bottom) algorithms on acquisition $\sim 5:1$ HR (left) and $\sim 5:1$ (right). The DSC values are grouped in three bins and the error bars represent the range within each bin.

schemes of segmentation. Fig. 3 compares the effect of the object size for the WGS and ARG algorithms on low contrast acquisition with matrix size of 256×256 and 128×128 by means of DSC values. To provide better visualisation of data, the results are grouped in three bins: large spheres (37–28 mm), medium-sized spheres (22–17 mm) and small spheres (13–10 mm); the error bars represent the range within each bin. Using the 128×128 matrix reconstruction (right) there are no large differences between the various segmentation schemes; however, the algorithms are unable to segment the small spheres. In the case of the 256×256 matrix reconstructions (left), the segmentation of these spheres is performed, showing an evident improvement using the 3Dwf in both algorithms.

FTS filtering is very dependent on threshold choice. Thus, the result of the first column in Table 3 should be taken simply as a sample of the great influence of the filtering procedure in the segmentation processes. The ATS algorithm provides the optimal solution: in spherical objects, all the filters give the same result; in irregular objects, slight differences can be seen supporting the proposed procedure (3Dwf). In general, as shown in both tables, denoising procedures designed to preserve edges provide better results than those that do not. The g3f can be partially included in this statement with certain segmentation methods (as previously stated with WGS).

The spherical inserts dataset describes the filter segmentation variation at different S/B ratios. Fig. 4 shows DSC and CE mean values obtained, averaging all segmentation methods for each filter in high, medium and low contrasts. As can be observed, for all filters, diminishing the contrast results in a worsening of the segmentation process from high contrast to medium or low contrast, to assess this aspect it is

important to observe the strong increase in SD reflected in the error bars for all filters. The irregular objects dataset describes the segmentation differences at various input noise levels. Fig. 5 shows the DSC and CE mean values obtained, averaging all segmentation methods for each filter. Gaussian filters are affected significantly by noise level input. Of these, g3f exhibits the best behaviour in the distinct noise scenarios. The bf shows less dependence on noise, although in high-level noise conditions having DSC values below 0.8. The adf shows greater differences when varying the noise conditions. The proposed 3Dwf is stable in noise conditions with DSC values higher than 0.8 and CE in a range of 0.35–0.23, much lower than the other filters. This stability is due to the noise estimation included in the filtering algorithm; thus, it is more adaptive to noise conditions.

The global error that can be expected with each segmentation method is shown in Table 5. Within Gaussian filters, smaller CE values are found with low filtering, in which edges remain with minor changes, despite the images having more noise (e.g. g3f). Nonlinear filters have a better performance with a lower error and SD. The 3Dwf produces a noticeable improvement in segmentation task relative to the other denoising procedures. In case of irregular inserts, mean error below 30% with SD of 12% demonstrates how the segmentation methods considered are reinforced by this denoising procedure. Also, the global CE values obtained by 3D estimation according to previous work [12] have been included. As expected, 3Dwf shows a slight improvement when considering irregular inserts due to the greater directionality of decomposition base used; this was shown in Fig. 1.

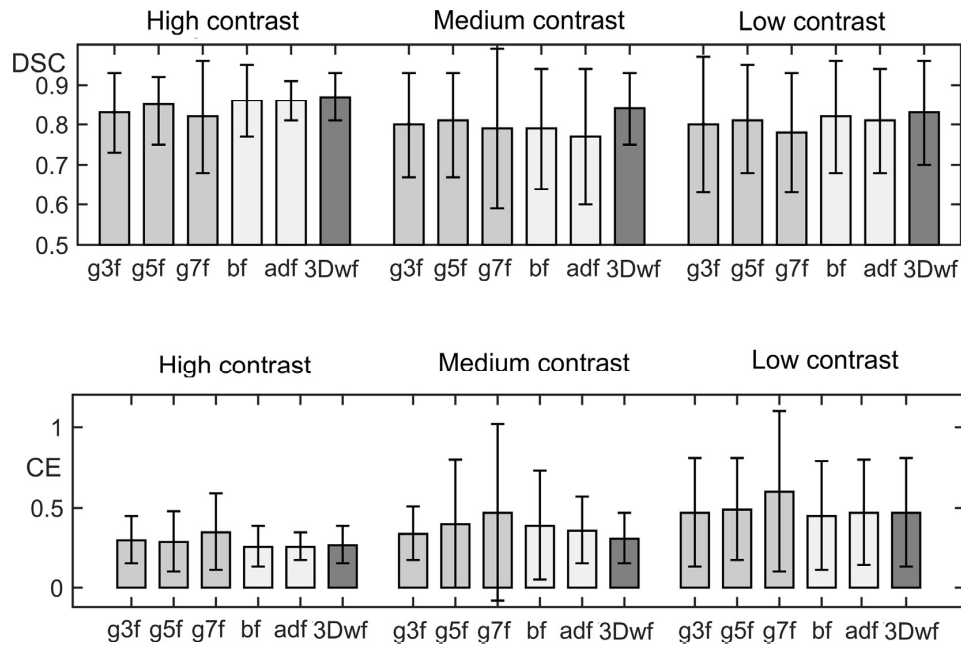


Fig. 4. Effect of contrast variation (S/B ratio). DSC and CE values averaging all segmentations on spherical inserts (IEC-phantom). Error bars represent one standard deviation from the mean.

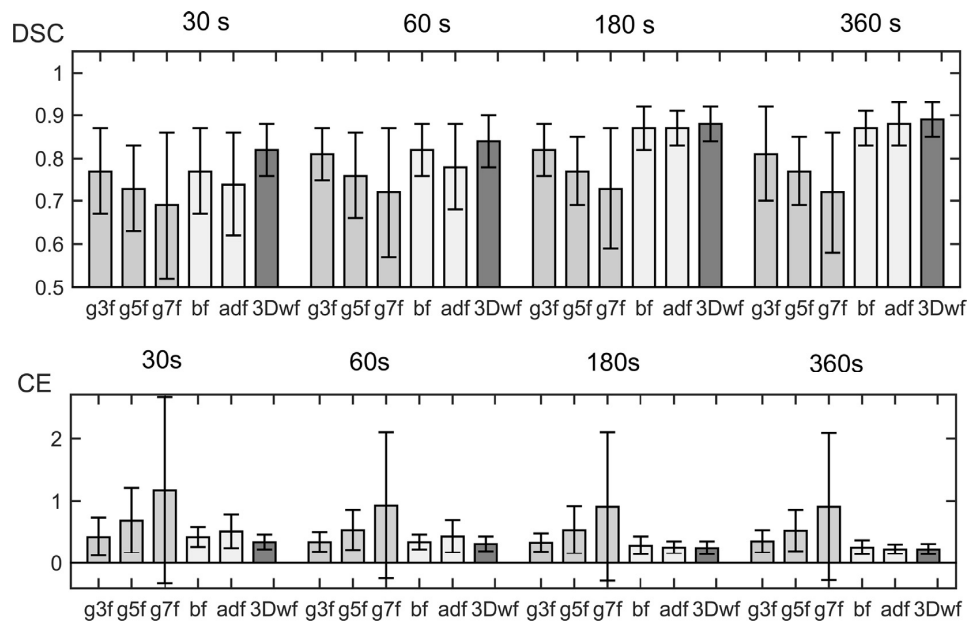


Fig. 5. Effect of noise level on input. DSC and CE values averaging all segmentations on irregular objects (simulated phantom). Error bars represent one standard deviation from the mean.

3.2. Filters in clinical series

Fig. 6 shows the result of manual contouring performed by the radiation oncologist involving various filters in a mediastinum lesion; and Table 6 shows the DSC and CE mean values for the six clinical cases considered: three head and neck and three lung and mediastinum. It is not possible to establish a statistical correlation due to the evaluation of only a few cases; however, the experience of this test indicates that use of filters with edge preservation properties leads to an improvement in

manual segmentation. A possible explanation is obtained from Fig. 6: the excessive presence of noise in g3f and the over-smoothing in g7f produces a worsening in manual contouring. In this example adf shows poor performance, however in global good results are obtained with it.

4. Discussion

We have presented segmentation properties of a nonlinear wavelet-based filter (3Dwf). This version is improved when compared with

Table 5

Mean classification error, associated standard deviation and rank associated with each filter, averaging all the segmentations. Regular and irregular object contribution is also indicated.

Filter	g3f	g5f	g7f	bf	adf	3Dwf
Mean CE	0.39	0.46	0.66	0.34	0.37	0.31
Standard dev						
All objects	0.30	0.34	0.88	0.23	0.25	0.17
Range [max, min]	[3.15, 0.05]	[2.08, 0.02]	[4.93, 0.03]	[1.71, 0.02]	[1.80, 0.02]	[0.94, 0.05]
Mean CE	0.34	0.36	0.44	0.35	0.36	0.32
Standard dev						
Regular	0.22	0.29	0.44	0.28	0.28	0.21
Range [max, min]	[0.95, 0.05]	[2.00, 0.02]	[2.57, 0.03]	[1.71, 0.02]	[1.80, 0.02]	[0.94, 0.05]
Mean CE	0.44	0.56	0.89	0.34	0.37	0.29
Standard dev						
Irregular	0.36	0.35	1.12	0.16	0.22	0.12
Range [max, min]	[0.35, 0.18]	[2.08, 0.22]	[4.93, 0.25]	[0.92, 0.14]	[1.38, 0.13]	[0.60, 0.13]

previous studies [12], by applying 3D context implicitly: from the 3D-ACF and using the DTCWT described by Selesnick [17] as representation in the 3D-wavelet domain.

Another minor change refers to not including the VST step. In this study, we have not found notable differences with and without VST; and it is remained as an optional issue. In addition, the use of VST is not without controversy. Using VST is subject to parameters that if they are poorly determinate leading to inaccurate results with losing clinical information. We propose as future work the adequate determination of the parameters of VST in PET, and the need to include this step in denoising schemes under the wavelet transform.

To show the proposed filter properties, a comparison was performed with various widely used filtering methods and in various segmentation frameworks. All the filters were characterised, showing the input and output SNR and bias in the intensity produced Table 1. A blurring metric based on the measurement of the average image edge width was introduced, using a simple method [32] Table 2. This metric can be useful for adjusting parameters in nonlinear filters and can serve as a reference when comparing results between studies.

Within the filters used for comparison purposes, *bf* and *adf* have been included. These filters, such as that we proposed, share border preservation features. However, they strongly depend on parameter adjustment by the user [17] because the same adjustment might not be valid from one case to another. The solution that we present is unique, without dependent parameters. It is based on the autocorrelation function determination, obtained from the power spectral density, which describes how the signal energy is distributed in the frequency domain. It is easily obtained in the PET scanner for the reconstruction used, given that its acquisition forms part of the periodic controls to which they are subject.

The proposed noise reduction method improves the results of

segmentation in all considered cases. It is necessary to point out that although the differences are not yet statistically significant in the scenarios described, a clear positive influence is shown from the *3Dwf* when compared with other evaluated filters in the considered segmentation procedures. From the results on phantoms, by averaging all the objects and series (both irregular and regular), the DSC value for *3Dwf* is 0.85 (0.98–0.50) and in order from the highest to the lowest value, 0.83 (0.99–0.44), 0.82 (0.99–0.19), 0.81 (1.0–0.39), 0.79 (0.99–0.43) and 0.76 (0.99–0.00) for the *bf*, *adf*, *g3f*, *g5f* and *g7f*, respectively.

3Dwf was also shown to be more stable under conditions of low contrast and high noise, showing lower spread of segmentation results. In contrast assessment, the proposed filter has a mean CE and SE of 0.29 ± 0.12 , compared with the values 0.34 ± 0.16 and 0.37 ± 0.22 of the *bf* and *adf* respectively (leading to a decrease in error rate of approximately 15%); and 0.44 ± 0.36 , 0.56 ± 0.035 for Gaussian filters *g3f* and *g5f* respectively (decreasing the error rate more than 35%).

Recently, McGurk et al. [11] performed an interesting evaluation of the influence of filtering on segmentation. They obtained a fit DSC model for a series of explanatory variables (scan duration, contrast, filter, and segmentation method). As far as we know, no other studies make a similar assessment. However, some of the results from McGurk's study do not match ours. In particular, the filter with the best tradeoff relationship between image smoothing and edge preservation is *g5f*. In this reference *bf* shows poor results, being necessary a Gaussian pre-filtering to achieve better results. However, we found that better results are obtained by filters designed to preserve edges such as *bf*, *adf* and *3Dwf*. One of the differences with the study by McGurk et al. [11] is the parameter adjustment for the *bf*. They were performed fitted to the *g5f*; and in our case fitted to the *3Dwf*; thus, results might not be comparable.

We have presented an interesting exercise to evaluate the difficulties of the radiation oncologist when facing contouring of volumes in clinical series. With the few cases evaluated, it was not possible to establish a statistical correlation. The object of this study was not to cover a large number of situations and the complexity of the clinical environment. However, the test performed appears to indicate that the postreconstruction filter significantly affects the appearance of the final image. The presence of a noisy environment and more undefined edges can cause operator “discomfort,” which could affect the final result of the contouring. With these six cases, 36 volumes have been generated in two pathologies. From this experiment, the best results, i.e. the contoured volume, which was closer to the simulated volume, were achieved by using the filters having good edge preservation properties: the *bf* and *3Dwf*. A more in-depth investigation, based on the operator's perception, will be the subject of a future study.

Finally, with regard to denoising role in segmentation, advanced methods of segmentation could make previous steps of noise reduction unnecessary (even using non-filtered images): Hatt et al. [21] it shows a segmentation method (FLAB) that take into account the noise properties in its statistical modeling. In our study, it has been observed when considering the good properties of *g3f* combined with WGS. Specifically, the benefit obtained is through the morphological operations to

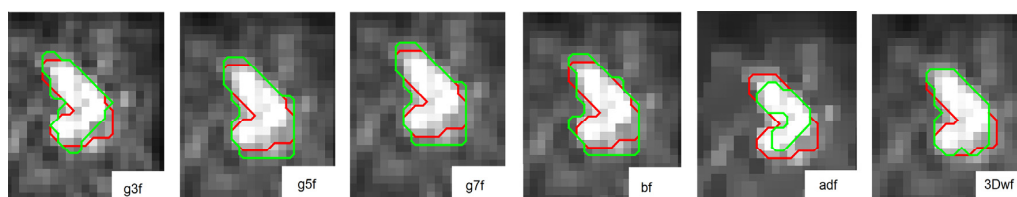


Fig. 6. Representative manual segmentation result of mediastinal lesion. In red, the simulated tumour, in green, the result of manual contouring. (DSC, CE) measures in this slice are *g3f* (0.86, 0.28), *g5f* (0.86, 0.31), *g7f* (0.87, 0.30), *bf* (0.84, 0.38), *adf* (0.67, 0.47) and *3Dwf* (0.90, 0.20).

Table 6

Mean values in DSC and CE and maximum and minimum range for six patients manually contoured under different filters.

Manual Contouring	g3f	g5f	g7f	bf	adf	3Dwf
DSC	0.87	0.88	0.86	0.90	0.90	0.90
[max, min]	[0.92–0.75]	[0.96–0.79]	[0.92–0.77]	[0.97–0.77]	[0.97–0.70]	[0.97–0.79]
CE	0.25	0.26	0.31	0.20	0.22	0.20
[max, min]	[0.55–0.10]	[0.48–0.10]	[0.55–0.10]	[0.56–0.06]	[0.44–0.07]	[0.49–0.07]

avoid over-segmentation. Perhaps this is the reason for the lack of discussion in the compilations [5,6], which we have discussed in the introduction. However, we thought that many others PET-AS would show an improvement, with better noise processing. In this study we have included the most commonly segmentation schemes in clinical practice, and some results can be derived from our work and although some of them might seem obvious, they are important and they are not often considered in clinical practice.

5. Conclusion

We have proposed an improvement of a nonlinear wavelet-based filter that evaluates the 3D context for enhancing the filtering effect and edge preservation. The proposed filter has been characterised in detail and the effect on segmentation tasks has been presented. The inclusion of this type of filter in segmentation procedures represents a promising tool for reinforcing its accuracy and precision.

6. Funding

This study was supported by Foundation for Biomedical Research of La Paz University Hospital (Spain) Dr. Luis Álvarez 2016.

References

- González-López A, Morales-Sánchez J, Larrey-Ruiz J, Bastida-Jumilla MC, Verdú-Monedero R. Portal imaging: performance improvement in noise reduction by means of wavelet processing. *Phys Med* 2016;32:226–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.09.016>.
- Gui L, Li C, Yang X. Medical image segmentation based on level set and isoperimetric constraint. *Phys Med* 2017;42:162–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.09.123>.
- Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50(suppl 1):11S–20S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057182>.
- Rousset OG, Ma Y, Evans AC. Correction for partial volume effects in PET: principle and validation. *J Nucl Med* 1998;39:904–11.
- Foster B, Bagci U, Mansoor A, Xu Z, Mollura DJ. A review on segmentation of positron emission tomography images. *Comput Biol Med* 2014;50:76–96. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2014.04.014>.
- Hatt M, Lee JA, Schmidtlein CR, El Naqa I, Caldwell C, De Bernardi E, et al. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: report of AAPM task group No. 211. *Med Phys* 2017;44:e1–42. <https://doi.org/10.1002/mp.12124>.
- Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1427–38. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0363-4>.
- Belhassen S, Zaidi H. A novel fuzzy C-means algorithm for unsupervised heterogeneous tumor quantification in PET. *Med Phys* 2010;37:1309–24. <https://doi.org/10.1118/1.3301610>.
- Abdoli M, Dierckx RAJO, Zaidi H. Contourlet-based active contour model for PET image segmentation. *Med Phys* 2013;40:82507. <https://doi.org/10.1118/1.4816296>.
- Hanzouli H, Lapuyade-Lahorgue J, Monfrini E, Delso G, Pieczynski W, Visvikis D, et al. PET/CT image denoising and segmentation based on a multi observation and a multi scale Markov tree model. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec* 2013. <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.2013.6829281>.
- McGurk RJ, Smith VA, Bowsher J, Lee JA, Das SK. Influence of filter choice on 18F-FDG PET segmentation accuracy determined using generalized estimating equations. *Phys Med Biol* 2013;58:3517–34. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/11/3517>.
- Huerga C, Castro P, Corredoira E, Coronado M, Delgado V, Guibelalde E. Denoising of PET images by context modelling using local neighbourhood correlation. *Phys Med Biol* 2017;62:633–51. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/62/2/633>.
- Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;42:328–54. <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2961-x>.
- Berthon B, Marshall C, Edwards A, Evans M, Spezi E. Influence of cold walls on PET image quantification and volume segmentation: a phantom study. *Med Phys* 2013;40:82505. <https://doi.org/10.1118/1.4813302>.
- Berthon B, Häggström I, Apte A, Beattie BJ, Kirov AS, Humm JL, et al. PETSTEP: generation of synthetic PET lesions for fast evaluation of segmentation methods. *Phys Med* 2015;31:969–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.07.139>.
- Deasy JO, Blanco AI, Clark VH. CERR: a computational environment for radiotherapy research. *Med Phys* 2003;30:979–85. <https://doi.org/10.1118/1.1568978>.
- Selesnick IW, Baraniuk RG, Kingsbury NG. The dual-tree complex wavelet transform. *IEEE Signal Process Mag* 2005;22:123–51. <https://doi.org/10.1109/MSP.2005.1550194>.
- Hofheinz F, Langner J, Beuthien-Baumann B, Oehne L, Steinbach J, Kotzerke J, et al. Suitability of bilateral filtering for edge-preserving noise reduction in PET. *EJNMMI Res* 2011;1:23. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-1-23>.
- Perona P, Malik J. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 1990;12:629–39. <https://doi.org/10.1109/34.56205>.
- Tsiotsios C, Petrou M. On the choice of the parameters for anisotropic diffusion in image processing. *Pattern Recogn* 2013;46:1369–81. <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2012.11.012>.
- Hatt M, Cheze Le Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:663–72. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1688-6>.
- Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer* 1997;80:2505–9. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19971215)80:12+ < 2505::AID-CNCR24 > 3.0.CO;2-F [pii].
- Biehl KJ, Kong F-M, Dehdashti F, Jin J-Y, Mutic S, El Naqa I, et al. 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *J Nucl Med* 2006;47:1808–12. 47/11/1808 [pii].
- Drever LA, Roa W, McEwan A, Robinson D. Comparison of three image segmentation techniques for target volume delineation in positron emission tomography. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8:93–109.
- Gonzalez RC, Woods RE. Digital Image Processing, 3rd ed., 2007.
- Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 1979;9:62–6. <https://doi.org/10.1109/TSMC.1979.4310076>.
- Li H, Thorstad WL, Biehl KJ, Laforest R, Su Y, Shoghi KI, et al. A novel PET tumor delineation method based on adaptive region-growing and dual-front active contours. *Med Phys* 2008;35:3711–21. <https://doi.org/10.1118/1.2956713>.
- Foster B, Bagci U, Xu Z, Dey B, Luna B, Bishai W, et al. Segmentation of PET images for computer-aided functional quantification of tuberculosis in small animal models. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014;61:711–24. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2288258>.
- Foster B, Bagci U, Luna B, Dey B, Bishai W, Jain S, et al. Robust segmentation and accurate target definition for positron emission tomography images using affinity propagation. 2013 IEEE 10TH Int. Symp. Biomed. IMAGING, 2013, p. 1461–4.
- Zijdenbos AP, Dawant BM, Margolin RA, Palmer AC. Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: method and validation. *IEEE Trans Med Imaging* 1994;13:716–24. <https://doi.org/10.1109/42.363096>.
- Zou KH, Warfield SK, Bharatha A, Tempany CMC, Kaus MR, Haker SJ, et al. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad Radiol* 2004;11:178–89. [https://doi.org/10.1016/S1076-6332\(03\)00671-8](https://doi.org/10.1016/S1076-6332(03)00671-8).
- Marziliano P, Dufaux F, Winkler S, Ebrahimi T. A no-reference perceptual blur metric. *Proc Int Conf Image Process* 2002;1. <https://doi.org/10.1109/ICIP.2002.1038902>. III-57-III-60.

12 Trabajo III

PAPER

Easy blur estimation in PET images including motion corrupted edges

To cite this article: Carlos Huerga *et al* 2019 *Biomed. Phys. Eng. Express* **5** 025001

View the [article online](#) for updates and enhancements.

Biomedical Physics & Engineering Express



PAPER

Easy blur estimation in PET images including motion corrupted edges

Carlos Huerga¹ , Pablo Castro², Luis Alejo¹, Conchi Huertas¹, Carlos Ferrer¹, Alba Obesso¹ and Eduardo Guibelalde³¹ Medical Physics and Radiation Protection Service, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid, Spain² Department of Medical Physics, Hospital Universitario la Princesa, Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain³ Department of Radiology, Faculty of Medicine, Complutense University, Avenida Complutense, s/n, 28040 Madrid, SpainE-mail: carlos.huerga@salud.madrid.org**Keywords:** blur, PET image blurring, motion blur, PET image edge**Abstract**

The PET image is often described as blurred, however, it is our knowledge that very few studies are focused on the evaluation of blurring in clinical images. This paper describes an easy and practical method for global blurring estimation of PET images based on the analysis of the objects edge. This blur index is associated with the full width at half maximum (*fwhm*) of edges response to first-order directional Gaussian derivative operator. Two types of edges are considered: in addition to the usually considered edges corrupted by Gaussian filtering, an estimate of corrupted edges by motion is also included. The procedure verification is carried out in different radioactive environments with different signal-to-background ratio (S/B) and applying post-processed Gaussian filters with kernel sizes from 3 mm to 9 mm and through a mobile platform that induces a simple harmonic motion of different amplitudes from 3 mm to 15 mm. The results show that the proposed procedure is able to distinguish the induced blurring, either due to filtering or motion applied. It is robust to parameters selection and it could be applied to clinical images. It is also possible to provide some insight about direction and magnitude of motion from data collected at each angle. Examples of the application with clinical and non-clinical images are shown.

1. Introduction

The PET image is characterised by a low signal-to-noise ratio (SNR) with blurred edges in comparison to other modalities (CT or MRI). A large number of studies of the PET image, which deal with very different aspects of it (noise reduction, segmentation, multimodal registration, clinical evaluation), use similar statements in their introductory paragraphs.

The quantitative evaluation of the PET image is usually carried out through SNR values, contrast, resolution and uptake signal preservation. However, as far as we know, very few studies have been done focusing on the blurring evaluation of the PET image.

Blurring is associated with the final image resolution. It is caused by a decrease in the transfer of high spatial frequencies in the image. In spatial domain this appears as a widening of the edges resulting in a loss of detail. In PET images blur increase can have different origins (Moses 2011): physical (positron path to

annihilation, non-linearity of photons, scatter) or technological (finite crystal dimensions, photo-multiplier effect, electronic noise, coincidences in the same temporal window/energetic). The blur also depends on the reconstruction process (rebinning, post-reconstruction filtering) (Morgan 2012) and the exploration itself which lasts several minutes (breathing, organs movement). These last two issues have a decisive impact in the final blurring on clinical PET image. In particular, the statistical reconstruction algorithms include constraints (positivity constraint); furthermore, the algorithms are affected by the number of counts in the image (Moses 2011) and the convergence rates. The respiratory motion spread the activity over an area proportional to the breathing amplitude (Erdi *et al* 2004). Due to these facts (and others not detailed), the final clinical blur differs from the fundamental spatial resolution obtained by a point source.

Some papers related with blurring measurement in PET images use edge width analysis: in (Lodge *et al* 2010) an estimation of PET resolution is performed by measuring the extent of the blurring around the edge using a reference image. In (Xu *et al* 2011) an edge analysis was performed to resolve the point spread function (*psf*) in the determination and reduction of motion blur of PET images. Recently, in (Li *et al* 2017) the blur kernel was estimated in a combined restoration and segmentation process. The blur kernel was modelled as anisotropic Gaussian, and introduced in a complex total-variation-functional to energy minimization. A very different approach uses fiducials during the motion in order to determine the value of the *psf* (Angelis *et al* 2018). (Huerga *et al* 2018) show a blurring index to compare different noise reduction procedures. In this reference the approach described by (Marziliano *et al* 2004) is used. In this case, the blur estimation is performed by computing the width average of all horizontal and vertical edges in the image. The algorithm measures the edge width by iterating in each row (and column) and looking for the edge ends. The average of all the measured widths is an estimate of the blur. However, the Marziliano method presents a problem due to the low SNR value in PET images. Noise causes false edges ends to be detected. In addition to this, it also has a lack of directionality. In (Huerga *et al* 2018) implementation, the knowledge of the noise-free image avoids the detection of spurious edges.

In natural images, objective measurements of the blurring degree have been obtained in frequency domain (Marichal *et al* 1999) (Shaked and Tastl 2005) through signal statistical distribution analysis at different frequencies. Other authors have estimated the blurring through Lipschitz regularity properties, through amplitude variation measures at the edge in different smoothing scales, applying Gaussian derivatives (Dijk *et al* 2003) or in wavelet domain (Rooms 2002). More intuitive blur measurements are based on direct determination of the edge width (Marziliano *et al* 2004) or by computing the distance between the extremes with opposite sign in the 2nd derivative response along the gradient direction (Elder and Zucker 1998). These last approaches, in addition to being intuitive, show low computational complexity allowing for their application in less-academic environments.

In this paper we describe a method also easy to implement in order to obtain a blurring index of PET image. The method we describe is based on the measurement of the full width at half maximum (*fwhm*) of edge response to the first-order directional Gaussian derivative operator. It is shown that *fwhm* average of the edges response is a good estimator for image blurring, robust to choice of parameters, with a low computational cost and simple to obtain. Through the directional Gaussian derivative operator the bias due to lack of directionality is removed. It also has the

advantage of smoothing in the applied direction, reducing the noise influence. With this in mind, the new procedure that we show has the aim to solve the two main problems found when applying Marziliano method in the PET image indicated above. We assume two types of edges: in addition to the usually considered edges degraded by Gaussian filtering, we include an approximation for corrupted edges by motion. The utility of the blurring index to clinical image quality evaluation in PET will be shown and other possible applications noted as well.

2. Materials and methods

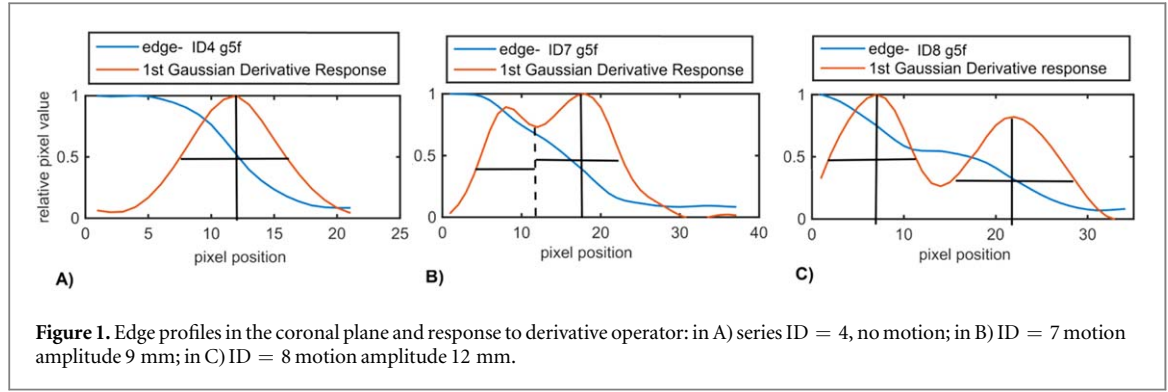
The blurring measure we propose is based on computing *fwhm* of the edge response to the first order Gaussian derivative operator along the gradient direction. The blur index is then estimated from the *fwhm* average at all points of the edge found. In addition, by using this directional operator, it is also possible to obtain average values per angle. Therefore, it is possible to provide some insight about direction and magnitude of motion. In order to obtain a subpixel approach, it is necessary to upsample the image as a previous step. The process is as follows:

1. Image upsampling: subpixel analysis
2. Edge detection
3. Gaussian derivative operator along gradient direction
4. *fwhm* of the operator response at all edges
5. blur estimation from *fwhm* average

2.1. Image upsampling: subpixel analysis

The proposed method is carried out by means of directional derivatives that, from a computational point of view, suppose operations difference between surrounding pixels.

The aim of image resampling is to increase the accuracy of the estimation (sub-pixel values) as well as the difference operations precision by spatial support expansion. The resampling involves the estimation of voxel intensities at non-grid position, carried out by interpolation procedures. The inclusion of interpolation procedures in medical imaging post-processing is a subject not without controversy. It is challenged because it has low pass filter properties (smoothing, blurring) and lack of reliability (truncation error, aliasing). However, in (Lodge *et al* 2010) sub-millimeter accuracy is achieved by linear interpolation. Sub-pixel level by interpolation was also achieved in (Xu *et al* 2011). In this reference a local interpolation was applied to reduce the error from quantization and background noise.



The proposed method aims to obtain an evaluation of the global blurring of the image. Thus, noise level control is carried out through a robust interpolation method and, after upsampling, the smoothing applied by the Gaussian derivative operator. In our case, PET images were resized by a factor of two ($\times 2$) using Catmull-Rom spline interpolation (Meijering *et al* 2001). Robustness is tested using nearest and linear interpolation. Also, upsampling factor $\times 4$ using Catmull-Rom spline interpolation were evaluated.

Details of the interpolation methods can be found in (Meijering *et al* 2001). Briefly, nearest-neighbor copy pixel value from nearest known, it does not include new values. Thus, it creates blocks. e.g., a 128×128 image interpolated by $\times 2$ results in a 256×256 image, where each original pixel is divided in four (two by row and column). It only enables increasing the calculation grid. Linear interpolation performs a weighted average from four nearest known pixels (by rows and columns); it is fast and provides reasonable results. Catmull-Rom spline interpolation performs a non linear smoothing over 4-by-4 neighborhood. According to the reference in (Meijering *et al* 2001), spline interpolation is to be preferred over all other methods.

2.2. Edge detection

Localizing blurred edges is possible using filters derived from first or second order Gaussian derivative operators, i.e. using the same operator involved in the blur measure. However, in our case the edge detection is performed as an independent step. In general, edge detectors need an adequate parameter setting to avoid over-segmentation. This issue can be addressed by a noise estimation. In contrast, cluster-based segmentation algorithms are less sensitive to noise. We have used this last approach using affinity propagation algorithm (AP) proposed by Foster *et al* (Foster *et al* 2014) (Foster *et al* 2013). This method uses a similarity metric between the data points along the grey-level histogram of the image, allowing the AP algorithm to cluster the intensities based on this metric. The problem of labelling in the evaluated scenarios is limited to one or two choices which can be used in almost all cases. The boundary of the selected cluster

was selected as an edge. When considering this aspect as an independent step, other options could be seen as valid.

2.3. Gaussian derivative operator

An edge is an abrupt intensity change. It can be modelled as a step function. In this paper, we assumed that edges are degraded by Gaussian blur kernel of width σ_b . Let v be the maximum variation direction, so the degraded edge can be modelled by the sigmoid (the presence of noise is omitted, which in first approximation includes an additive term) such as:

$$e(v) = \frac{A}{2} \operatorname{erf}\left(\frac{v}{\sigma_b \sqrt{2}}\right) \quad (1)$$

Where A is the edge amplitude and whose derivative is

$$\frac{d e(v)}{d v} = \frac{A}{\sigma_b \sqrt{2\pi}} e^{-(v^2)/2\sigma_b^2} \quad (2)$$

Applying the Gaussian directional derivative operator with operator scale σ_0 in v direction to the edge in (1) results:

$$r(v) = \frac{d g_{\sigma_0}}{d v} * e(v) = g_{\sigma_0} * \frac{d e(v)}{d v} \quad (3)$$

Where commutative property of convolution has been used, thereby, the edge response function is:

$$r(v) = \frac{A}{s \sqrt{2\pi}} e^{-(v^2)/2s^2} \quad (4)$$

Where:

$$s^2 = \sigma_0^2 + \sigma_b^2 \quad (5)$$

The *fwhm* measured on each edge (figure 1(A)) is related to s through the familiar Gaussian relation: $fwhm = 2.35 \cdot s$. The blur kernel σ_b can be obtained by extracting the scale factor in (5). We have assigned the name $blur_{system}$ to the total blurring: $2.35 \cdot \sigma_b$. The edge is corrupted in the acquisition and reconstruction stages. If in addition a specific post-reconstruction filter (convolution with another Gaussian) is applied, σ_b^2 will also include its effect. Therefore, naming the non-filtered edge σ_{nf} and the applied post-reconstruction kernel blur σ_{gf} we have $\sigma_b^2 = \sigma_{nf}^2 + \sigma_{gf}^2$. The blur induced by Gaussian post-reconstruction filter can be obtained from:

Table 1. Summary of the data series considered.

ID	1	2	3&3 h	4	5	6	7	8	9
S/B	~20:1	~10:1	~5:1	~10:1	~10:1	~10:1	~10:1	~10:1	~10:1
Amplitude [mm]	0	0	0	0	3	6	9	12	15

$$blur_{filter} = 2.35 \cdot \sqrt{\sigma_b^2 - \sigma_{nf}^2} \quad (6)$$

This expression is of a special interest as seen in the results.

2.4. Regarding motion and measures

To consider the motion blur, three assumptions are made:

1. The corrupt edge by motion can be expressed as a linear combination of different Gaussian kernels with different centers.
According to this, the response to 1st directional Gaussian Derivative is also a sum of Gaussians with different centers.
2. The sum of *fwhm* values (of each peak) of the edge response to derivative operator is an estimate of motion blurring.

Therefore, blur estimation through the sum of *fwhm* leads to general expression:

$$blur_{system} = 2.35 \cdot \sum \sigma_{bi} = 2.35 \cdot \sum \sqrt{s_i^2 - \sigma_0^2} \quad (7)$$

Where, σ_{bi} are sigma values of each maximum found. To consider *fwhm*, a factor of 2.35 is again included.

The peaks composing this sum can be overlapped. Depending on the motion amplitude and relative size of the object, three scenarios can be given. They are considered in figure 1: in (A) where there is no motion, only one peak appears; in (B) the edge response to directional derivative operator with 2 overlapping curves; and finally in (C) where the peaks appear separate.

1. As an estimator of motion blurring, we have determined the *fwhm* with the following criterion of measurement: the border between peaks is defined by the horizontal position of the lowest valley between them, so that *fwhm* are estimated through the horizontal line of 50% of the corresponding peak (figure 1, case B).

It is noteworthy that for estimation of edge degradation it is not necessary to determine the *fwhm* of each Gaussian. This could be done through multiscale analysis (Goshtasby and Oneill 1994). We are interested in measuring the widening of the edges. In fact, if two Gaussian curves, with the same origin and very different width, overlap, a slight widening response occurs in the main Gaussian (Goshtasby and Oneill 1994). However, the measurement of these

individual widths would overestimate the edge artifact. One of the results of this work focuses on showing that our rough approach, is sufficient in a wide range of cases for an estimation of blurring due to motion. Furthermore, it provides some knowledge about the direction and magnitude of the motion.

2.5. PET acquisitions: IEC phantom series

The acquisitions were performed using a GE Discovery LS PET/CT scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA). The PET data were acquired in two-dimensional mode, with a field of view of 50 cm and 4 min scan time. The PET images were reconstructed with CT-based attenuation correction without PSF correction, using the iterative ordered subset expectation maximisation (OSEM) method, with two iterations and 28 subsets. The PET images were reconstructed in a 128×128 matrix (35 slices) with a voxel size of $3.906 \text{ mm} \times 3.906 \text{ mm} \times 4.250 \text{ mm}$. Different post-reconstruction filters were applied, as described below. Gated acquisitions could not be performed.

Acquisitions of the NEMA IEC Body were carried out. It has an internal length of 194 mm and contains six spheres with internal diameters of 10, 13, 17, 22, 28 and 37 mm, to simulate lesions of various sizes in distinct radioactive environments. The volume was filled with variable activity concentrations of ^{18}F . Three scenarios were considered with approximate signal-to-background (S/B) ratios of 20:1 (high contrast), 10:1 (medium contrast) and 5:1 (lowcontrast). Regarding pixel size, an extra reconstruction was performed in a 256×256 matrix with a voxel size of $1.953 \text{ mm} \times 1.953 \text{ mm} \times 4.250 \text{ mm}$ for the low-contrast case ($\sim 5:1$). In addition to the non-filtered images, Gaussian filtering was applied to each series with *fwhm* kernel from 3 mm to 9 mm, named *g3f*, *g4f*, ... and so on until *g9f*.

In order to evaluate the motion influence in edges, a series of acquisitions were carried out by placing the IEC phantom on a mobile platform, Quasar Respiratory Motion Assay (Quasar, Modus Medical Devices, London, Canada) is a programmable breathing simulator. Acquisitions were carried out under a simple harmonic motion with different amplitudes and frequency of 15 cycles per minute (about 60 cycles per acquisition). The platform and phantom were aligned to produce translational motion in the axial plane, parallel to cylinder axis.

Table 1 summarizes the dataset considered. The experimental setup was performed in two days. Variable S/B obtained by adding ^{18}F to background

corresponds to acquisitions with ID 1 to 3 (performed the first day). The background volume was filled with variable activity concentrations of ^{18}F , from 7.1 kBq ml^{-1} to 23.3 kBq ml^{-1} ; and the spheres were subsequently filled with an approximate concentration of 131 kBq ml^{-1} . The overall acquisitions time was less than 35 min. In no-filtered images the noise level (evaluated as standard deviation/average $\times 100$) obtained from various regions of interest in the background region is around 20% (rank 23%–16%). In 3&3 h acquisition, two reconstructions with different matrix size were performed: ID = 3 (matrix size 128×128) and ID = 3 h (256×256). The motion is introduced in acquisitions with ID 4 (no motion) to 9. They were performed the same day, avoiding bias in the setup. In this case, background volume was filled with 7.5 kBq ml^{-1} and the spheres were filled with an approximate concentration of 80.3 kBq ml^{-1} . The overall acquisitions time was less than 38 min. The noise level is very similar to the previous case.

After upsampling the image, edges were retrieved (edge detector). At each point-edge found, the direction of the gradient was determined (maximum variation). The values of the gradient angles at each point were merged in 12 discrete bins (30°), where 0° represented the horizontal direction and 90° represented the vertical direction in the image. The Gaussian directional derivative operator along gradient direction with $\sigma_0 = 1$ pixel was applied. The *fwhm* response in each point-edge was measured and collected in 12 bins. Both in the construction of Gaussian directional derivative operator (Freeman and Adelson 1991) and in obtaining the gradient angles, the same Gaussian derivative filter is applied to the image by rows (horizontal) and columns (vertical), the process is computationally optimum.

3. Results

3.1. Edge detector assessment

The AP cluster-based algorithm was evaluated visually to choose the appropriate cluster label. In the series without motion, a quantitative evaluation was carried out. The evaluation mask was determined by manual segmentation in CT images using a spherical 3D region of interest which was later resampled to adjust to PET images. The coincidence of shape on segmented PET volume with CT volume was evaluated through Dice similarity coefficient, DSC (Hatt *et al* 2017). It is considered (Zijdenbos *et al* 1994) that values of $\text{DSC} > 0.7$ represent a good result for PET auto-segmentation algorithm. In our case, DSC values higher than 0.8 were obtained in all cases without motion.

3.2. Phantom without motion: blurring by filtering

Table 2 shows the blur estimation produced when applying different Gaussian kernels. The different

scenarios (low, medium and high contrast) are included. The first column (*nf*) shows the blur estimation for the non-filtered images (without post-reconstruction filter). In *g3f*, *g4f* and other columns, the blur measure is shown after applying a different kernel to each image series. It is worth noting how the value of *nf* varies in each scenario. The decrease in contrast was made by adding ^{18}F to the background volume, increasing the noise. Tests (not shown here) with various stopping criteria for the OSEM algorithm show that a possible reason for these slight differences was probably due to the different convergence rates of the OSEM method.

As expected, the blurring values increase as the width of the applied post-reconstruction filter also increases. Through the expression (6), the filter width value $\text{blur}_{\text{filter}}$ applied can be obtained. They are shown in figure 2.

When removing the common component (due to acquisition and reconstruction processes) the curves are shown to be identical (within the limits of statistical deviations) and monotonously increasing. This result indicates that the procedure for blur estimation by filter is able to discern the kernel value of the applied filter. Another detail worth noting is the effect of pixel size. For acquisitions with ID 1, 2 and 3 with a pixel size of 3.906 mm, the 3 mm kernel filter has no effect. Only, acquisition with ID 3 h with a pixel size of 1.953 mm ‘captures’ the effect of *g3f* filter. In addition, as the Gaussian kernel size increases, the blur value converges in both series. Kernel values greater than 6 mm (equivalent to 1.5 pixels and 3 pixels approximately for 128×128 and 256×256 matrix size, respectively) have similar response.

There is a relationship between the scale operator value (σ_0), the upsampling scale and the interpolation method applied. This allows for establishing a set of ‘reasonable’ parameters which are to be selected. Through σ_0 , the advantage of the smoothing is accomplished in the direction in which it is applied. However, high values of σ_0 imply difficulties with sampling, in particular, in directions other than 0° (rows) or 90° (columns). We found from experimental tests that adequate values for σ_0 are approximately half the size of width to be measured. Through the interpolation, the sampling grid is expanded and higher σ_0 values can be selected. At this point, adequate interpolation methods are necessary. For example, a choice of an upsampling factor $\times 4$ implies the application of a more robust scaling method than the nearest-neighbour. This means, there are a flexibility on the choice of parameters enabling to adapt to different situations (e.g. irregularities, low SNR).

Figure 3 shows the average values of previous acquisitions (low, medium and high contrast) for the different parameter choices described in table 3. The values in this table are acceptable in the meaning described above in addition to covering a wide range of situations. The results throughout the text are from

Table 2. Blur measure in static objects. Values in mm. *average* \pm *mad*. Median absolute deviation (*mad*) has been used: the distribution of *fwhm* values has a narrow tail (non-Gaussian) avoiding outlier influence.

ID	S/B	nf	g3f	g4f	g5f	g6f	g7f	g8f	g9f
1	~20:1	4.1 \pm 0.9	4.2 \pm 0.9	4.9 \pm 0.8	5.9 \pm 0.7	6.8 \pm 0.7	7.6 \pm 0.7	8.4 \pm 0.6	8.9 \pm 0.7
2	~10:1	4.7 \pm 0.8	4.8 \pm 0.8	5.4 \pm 0.7	6.3 \pm 0.7	7.1 \pm 0.6	7.9 \pm 0.7	8.5 \pm 0.8	9.0 \pm 0.8
3	~5:1	5.6 \pm 0.8	5.7 \pm 0.8	6.1 \pm 0.8	6.8 \pm 0.8	7.5 \pm 0.9	8.2 \pm 0.9	8.9 \pm 0.9	9.5 \pm 0.9
3 h	~5:1	4.7 \pm 1.0	5.6 \pm 0.9	6.2 \pm 0.9	6.8 \pm 0.9	7.2 \pm 0.9	8.0 \pm 0.9	8.5 \pm 1.0	9.2 \pm 1.0

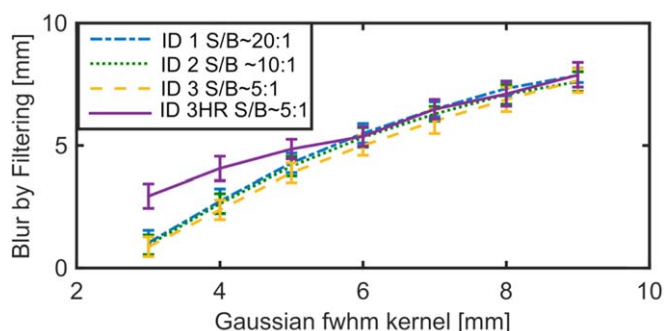


Figure 2. Blur By Filtering ($blur_{filter}$) estimated versus Gaussian kernel applied.

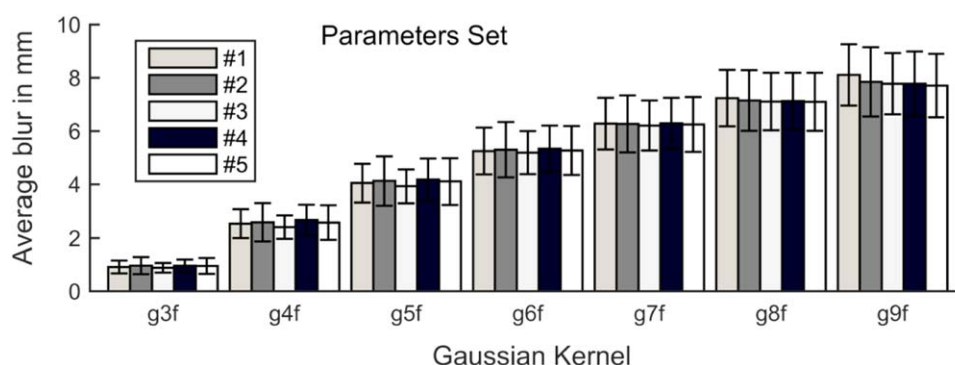


Figure 3. Results (average) of blurring produced by different Gaussian kernels and different parameters sets. Error bars represent standard deviations.

Table 3. Different sets of selectable parameters. The results for different parameter sets are seen in figure 3.

Parameters Set	#1	#2	#3	#4	#5
Operator Scale(σ_0)[pixel]	2	1	0.5	1	1
Upsampling Scaling	$\times 4$	$\times 2$	$\times 2$	$\times 2$	$\times 2$
Interpolation Method	spline	nearest	Spline	linear	spline

parameters set # 5. This parameter set is compared with different interpolation methods, applied operator scale (σ_0) and upsampling scaling. The figure shows a good robustness of the procedure parameters with very slight differences between them in the scenarios considered.

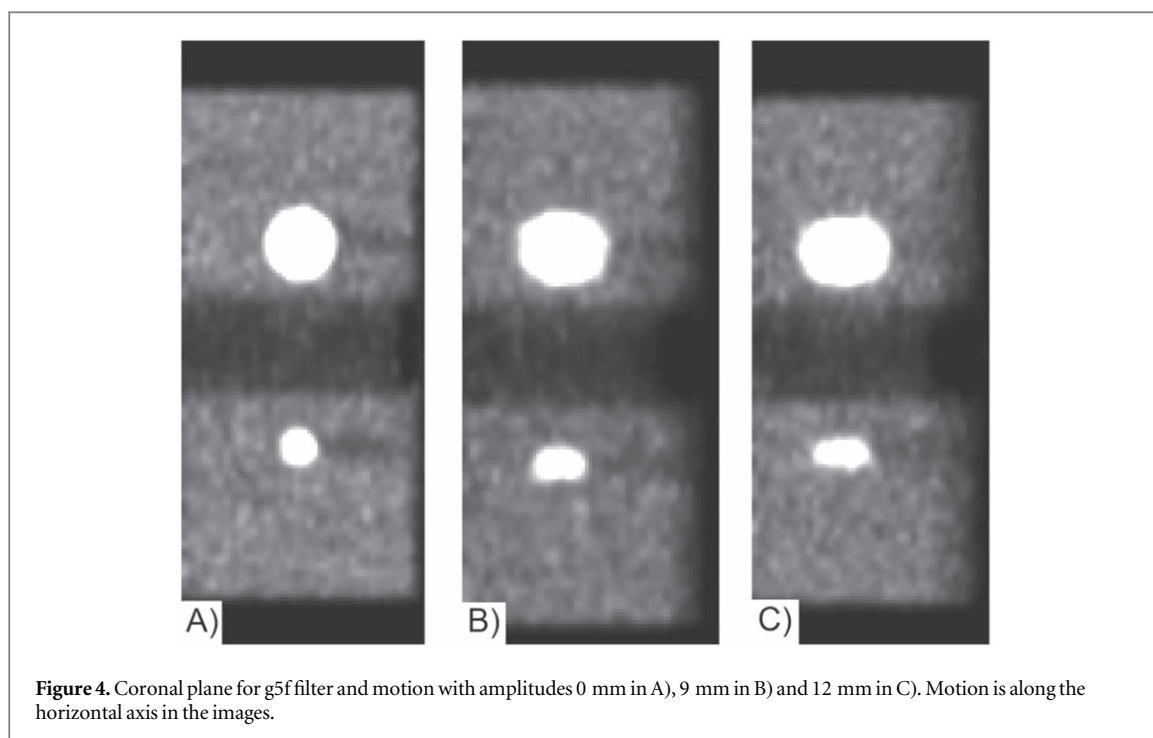
3.3. Phantom on platform: blurring by motion

To consider the motion, the phantom with S/B~10:1 on the platform described a simple harmonic motion with different amplitudes in axial direction. Figure 4 shows the coronal slice for *g5f* post-reconstruction

filter in series with ID 4, 7 and 6, corresponding to motion amplitudes 0 mm, 9 mm and 12 mm, respectively. In the figure the images appear resampled $\times 2$ using Catmull-Rom spline interpolation. Profiles and response to Gaussian derivative operator in motion direction for these images were represented in figure 1.

Table 4 shows the results of blurring estimation, in transaxial (T) and coronal (C) planes (which include motion). The measures were carried out in equatorial slices of the spheres.

In comparing rows without motion (motion amplitude equal 0) it is show there are differences in



blurring in the T and C planes, showing lower resolution in coronal plane until *g5f* filter. This tendency is inverted from the *g5f* filter onwards. This is due to different pixel size in each direction (3,906 mm in T and 4.25 mm in C) and the filter effect with kernel size smaller than the pixel size. In the same way, by columns, when motion amplitudes are less than pixel size, the blurring due to motion is not appreciated. From the 6 mm motion amplitude onwards an increase in the blurring in plane C is observed. It is worth recalling that blur values are an average of all edges found in both large and small spheres. In this latter case, the amplitude increase causes the typical cigar shape to be narrowed in the equatorial slice. This means that in T planes the motion effect does not always cause an increase in the blurring even it could cause it to decrease. Values in table 4 are based in the average of all angles (in our case merged in 12 bins). Although it is outside the scope of this paper, some information can be obtained about direction and magnitude of the motion by analyzing the blurring by angle. In figure 5 this analysis is performed in the case of *g5f* filter in coronal plane.

In figure 5 reference lines have been marked. The red continuous line denotes the average value (shown in table 4), and dashed lines represent the average of dispersion measures in each angle. Using these reference values, the motion blurring in a certain direction occurs when this reference value is exceeded, i.e., there are certain directions that the blurring value is exceeded due to something more than a purely statistical disturbance. This occurs for 0° and 180° angles in the image (motion direction). In addition to this, as it is extracted from the figure 5, the blur value increases with motion amplitude. This is shown in figure 6,

where the estimated values of averaged blur at all angles are compared (from table 4) with blur values at 0° and 180° angles (from figure 5) are represented.

Both curves are monotonously increasing. It is shown that, motion with amplitude greater than 3 mm could be quantified.

4. Discussion

In this section we propose some practical uses that result from blurring evaluation.

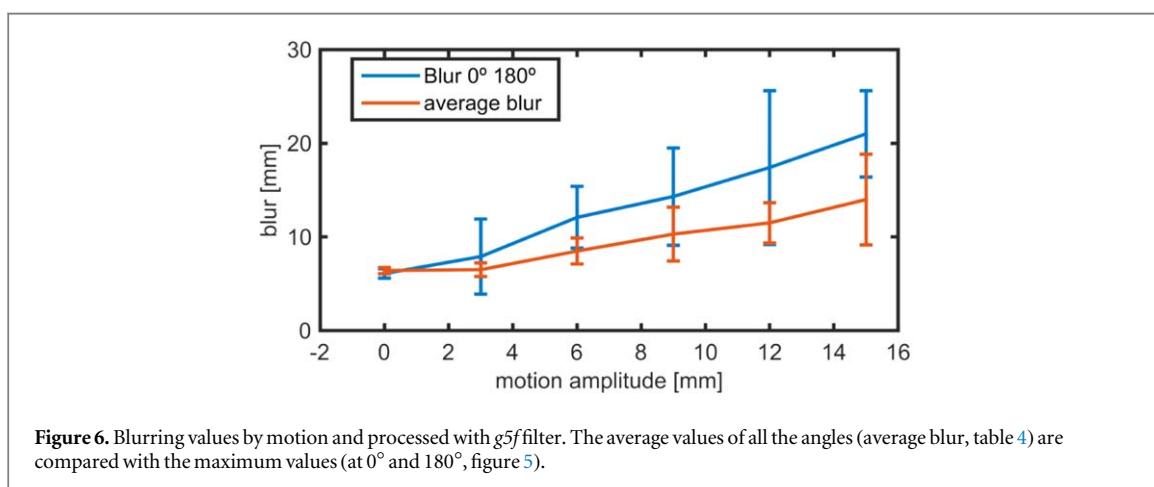
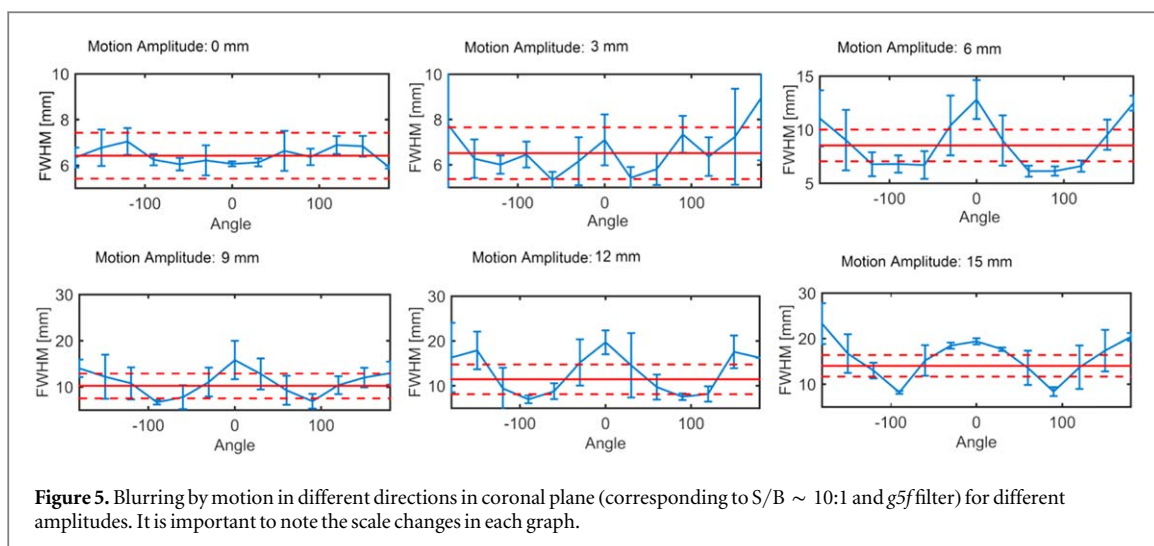
4.1. Post-Reconstruction filter comparing: phantom

In table 2 and figure 2 the result of the effect of a set of Gaussian filters with different kernel was compared. New non-linear filters with improvements in contrast or SNR are developed.

An example is found in the new filter based on wavelets proposed in (Huerga *et al* 2017). The improvement in the usual metrics has already been performed. To complete the description, we can evaluate the blurring that it produces. Thus, a blur estimate for this filter leads to $blur_{filter}$ values 0.7 ± 0.2 mm, 1.1 ± 0.2 mm and 1.2 ± 0.2 mm in the proposed scenarios (ID = 1, 2, 3) S/B $\sim 20:1$, $\sim 10:1$ and $\sim 5:1$ respectively. For the 3 h series (matrix size 256×256) the blur estimation leads to 3.2 ± 0.6 mm. As already indicated, in series with larger pixels, the effect of a narrow filter is minimal (themselves represent larger blurring). Only the 3 h series is able to calculate the actually applied filter. Therefore, in comparison with figure 2, the wavelet-based filter in (Huerga *et al* 2017) induced a blurring as *g3f* indicating that it is a filter with good edge

Table 4. Induced blurring of different Gaussian kernels post-reconstruction (in rows) and with introduction of simple harmonic motion of different amplitudes (in columns). Values in mm, average \pm mad. Analysis in transaxial (T) and coronal (C) planes.

ID	Motion Amplitude[mm]	Plane	nf	g3f	g4f	g5f	g6f	g7f	g8f	g9f
4	0	T	4.9 \pm 0.8	5.0 \pm 0.8	5.5 \pm 0.8	6.4 \pm 0.7	7.3 \pm 0.6	8.0 \pm 0.7	8.7 \pm 0.7	9.2 \pm 0.9
5	3	T	4.6 \pm 0.9	4.7 \pm 0.9	5.3 \pm 0.8	6.3 \pm 0.7	7.1 \pm 0.7	7.8 \pm 0.7	8.5 \pm 0.7	9.1 \pm 0.8
6	6	T	4.7 \pm 0.6	4.8 \pm 0.6	5.4 \pm 0.5	6.3 \pm 0.6	7.0 \pm 0.5	7.8 \pm 0.5	8.4 \pm 0.5	9.1 \pm 0.5
7	9	T	7.4 \pm 1.5	7.5 \pm 1.4	8.1 \pm 1.6	8.9 \pm 1.3	9.7 \pm 1.0	10.4 \pm 1.2	11.0 \pm 1.3	11.6 \pm 1.4
8	12	T	7.1 \pm 1.1	7.2 \pm 1.1	7.8 \pm 0.9	8.5 \pm 0.9	9.2 \pm 0.8	9.6 \pm 0.8	10.2 \pm 0.7	10.8 \pm 0.9
9	15	T	5.9 \pm 1.4	5.9 \pm 1.4	6.5 \pm 1.3	7.3 \pm 1.2	8.0 \pm 1.1	8.8 \pm 1.1	9.5 \pm 1.2	10.1 \pm 1.3
4	0	C	5.4 \pm 0.5	5.5 \pm 0.5	5.9 \pm 0.4	6.4 \pm 0.3	6.9 \pm 0.5	7.3 \pm 0.7	7.8 \pm 1.0	8.1 \pm 1.0
5	3	C	5.2 \pm 0.8	5.3 \pm 0.8	5.8 \pm 0.7	6.5 \pm 0.7	7.1 \pm 0.9	7.6 \pm 0.8	8.1 \pm 1.0	8.7 \pm 1.7
6	6	C	7.6 \pm 2.0	7.6 \pm 2.1	8.0 \pm 1.9	8.5 \pm 1.4	9.0 \pm 1.3	9.4 \pm 1.0	9.8 \pm 1.1	9.9 \pm 1.3
7	9	C	8.8 \pm 2.5	8.9 \pm 2.7	9.5 \pm 3.0	10.3 \pm 2.9	10.8 \pm 2.9	11.2 \pm 2.4	11.6 \pm 2.4	12.1 \pm 2.9
8	12	C	9.4 \pm 1.5	9.5 \pm 1.6	10.3 \pm 1.7	11.5 \pm 2.2	12.3 \pm 3.1	13.1 \pm 3.8	13.9 \pm 4.3	15.0 \pm 4.8
9	15	C	11.3 \pm 2.6	11.5 \pm 2.7	12.6 \pm 3.8	14.0 \pm 4.8	15.9 \pm 5.1	17.3 \pm 5.8	18.2 \pm 6.3	18.9 \pm 6.1



preservation properties. Thus, the wavelet filter description is more complete.

4.2. Post-Reconstruction filter comparing: clinical images

The proposed procedure also works well with clinical images. Figure 7 Top shows a patient uptake in the right lung. Global blurring in the transaxial slice image has been evaluated for different post-reconstruction filters. In addition to nf (non-filtered), $g3f$, $g5f$ filters; a Gaussian filter, $g5.45f$, with kernel size 5.45 mm has been considered, which is currently applied by default; as well as the wavelet-based filter wf , described in (Huerga et al 2017) (see above). It was used as an operator scale value (σ_0) of 0.5 and Catmull-Rom spline interpolation. The total blurring estimated ($blur_{system}$) was 7.0 ± 1.3 mm, 7.1 ± 1.3 mm, 8.4 ± 1.3 mm, 8.8 ± 1.2 mm and 7.0 ± 1.2 mm for nf , $g3f$, $g5f$, $g5.45f$ and wf , respectively.

4.3. Asymmetric contouring margin

About this issue only a brief analysis is given, as a full validation is beyond the scope of this study. In the bottom of figure 7 an analysis per angle was performed in transaxial coronal slices of the uptake lesion. The

estimated blurring value reaches high values in certain directions. For example, the blurring increases more than 50% in the coronal image at a 30° angle (it is probably due to that breathing does not result in symmetrical movement). This information could be taken into account in the internal margins contouring (International Commission on Radiation Units and Measurements 1999) within the radiotherapy process.

4.4. Edges obtained through the CT image

Figure 8 shows another example of clinical image application. In this case, a transaxial slice at lungs level without lesions is considered. The segmentation carried out with the PET image would have difficulties to find edges beyond the heart uptake. To find the edges, the CT image (figure 8(A)) registered with PET image (figures 8(C)–(J)) was used. The cluster-based method described above was used (figure 8(B)). Border analysis with $\times 4$ upsampling through Catmull-Rom spline interpolation and operator scale (σ_0) of 2 was carried out. The images shown in figure 8 were evaluated: in C, the PET image is without the application of preprocessing filters. D–J shows the PET images where the filters $g3f$, $g4f$, $g5f$, $g5.45f$, $g7f$, $g8f$ and $g9f$ respectively were applied. Applying the expression (6)

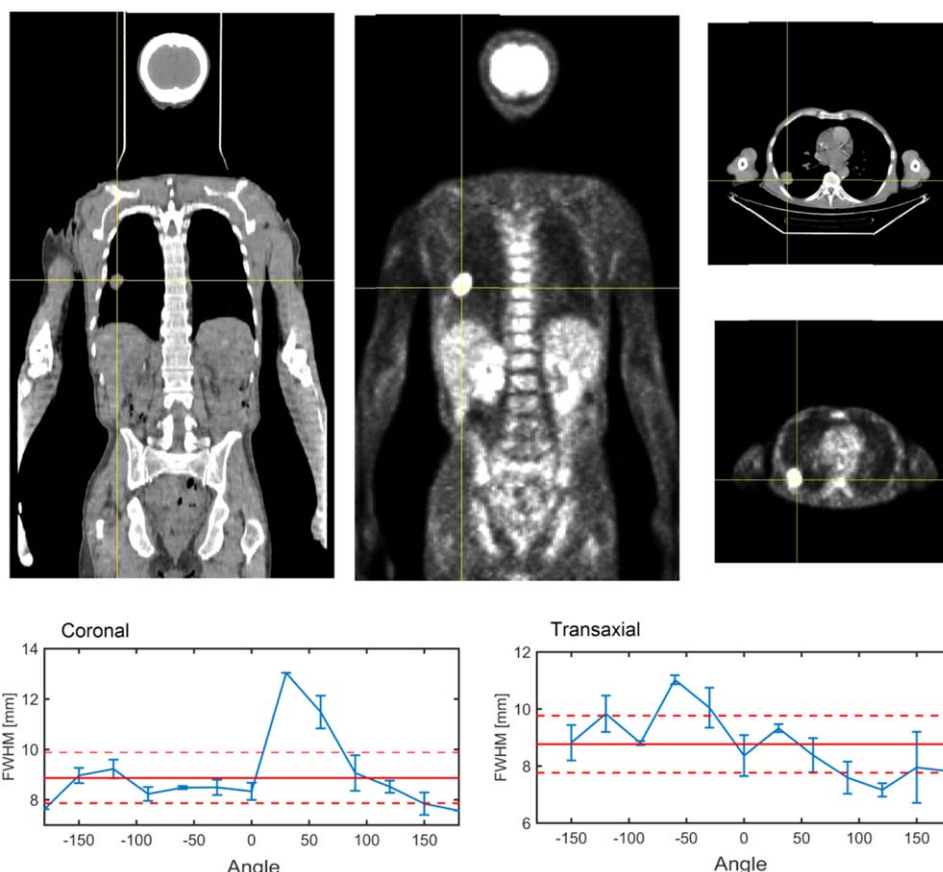


Figure 7. Top, clinical example: coronal and transaxial slice with right lung lesion, both in CT and PET. Bottom, blurring estimation per angle for lesion edge, corresponding to coronal (left) and transaxial (right) slices.

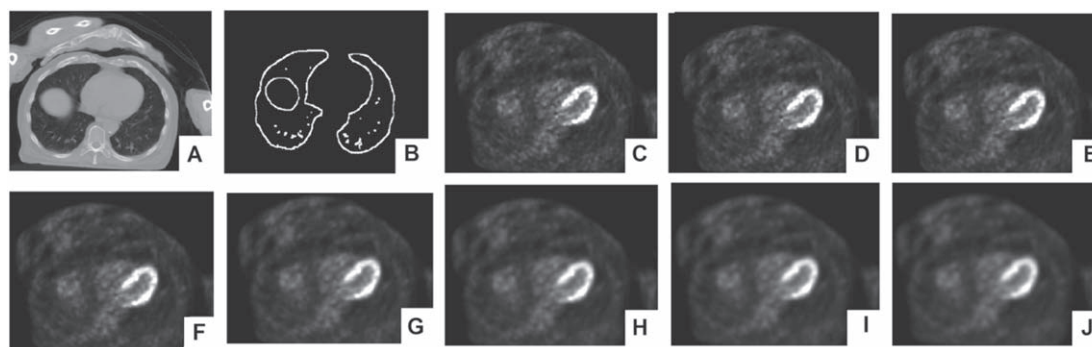


Figure 8. Clinical example. Transaxial slice at lungs level without lesions. In A, the CT image is displayed and in B, segmented-edges from CT are shown. In C, the PET image is without the application of preprocessing filters. D-J shows the PET images where the filters $g3f$, $g4f$, $g5f$, $g5f$, $g7f$, $g8f$ and $g9f$ respectively were applied.

it is possible to obtain the blur due to the filtering ($blur_{filter}$) 1.0 ± 0.6 mm, 2.9 ± 1.1 mm, 4.7 ± 1.6 mm, 6.1 ± 1.9 mm, 7.2 ± 2.0 mm, 8.1 ± 2.1 mm, 8.8 ± 2.1 mm, respectively are obtained. High correlation with filter applied is observed thereafter the $g5f$ filter. As indicated above, filters with $fwhm$ below the pixel size (3.906 mm) have minimal effect in the image. This approach could be useful in case of low SNR regions (as long as the edges have sufficient contrast). This final example gives an idea of the flexibility of the proposed method.

The proposed method is intended to be practical. The approach in spatial domain is fairly intuitive and the metric based on the measurement of $fwhm$ is widely used in the medical physics departments. However, this simple procedure could be a valuable tool, as it is shown in the previous examples.

This study has some limitations that must be taken into account. The validation of the procedure has been carried out with regular objects and in homogeneous environments. The procedure proposed in heterogeneous environments and with irregular edges, could

lead to errors in edge recognition. We have performed the edge recognition as an independent step. Even when using a Gaussian derivative operator, which performs an inherent smoothing, the noise can also introduce bias, establishing spurious edges. Therefore, a recommended practice is to make sure (visual verification) that the edges found are correct and adjust the cluster label, even using another edge detector.

Blur due to both filtering and motion has been considered, equating its influence on edge degradation. It has shown that motion becomes 'visible' when the amplitude is greater than pixel size; and (also very intuitive) the motion blur has 'preferred' directions. This implies a decrease in the activity concentration gradient in the motion direction, anticipating complex scenarios for gradient-based automatic segmentation algorithms. In (Riegel et al 2010) similar considerations are shown.

We applied a simple harmonic motion in our method. A more realistic modeling of motion could be the subject of further studies. However, the approach proposed may be useful in a wide range of cases.

5. Conclusion

A method for blur estimation in PET image has been shown. The method is based on *fwhm* response of edges to Gaussian derivative operator. The proposed approach is intuitive, and simple to apply. In addition, the application examples show that under this apparent simplicity, the blur estimation proposed could be a promising tool for assessing the image quality.

Funding

This research did not benefit from any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

ORCID iDs

Carlos Huerga  <https://orcid.org/0000-0002-5693-8300>

References

- Angelis G I, Gillam J E, Kyme A Z, Fulton R R and Meikle S R 2018 Image-based modelling of residual blurring in motion corrected small animal PET imaging using motion dependent point spread functions *Biomed. Phys. Eng. Express* **4** 035032
- Dijk J, van Ginkel M, van Asselt R J, van Vliet L J and Verbeek P W 2003 A New Sharpness Measure Based on Gaussian Lines and Edges *Lecture Notes in Computer Science* ed N Petkov and M A Westenberg 2756 (Berlin: Springer Heidelberg) (https://doi.org/10.1007/978-3-540-45179-2_19)
- Elder J and Zucker S 1998 Local scale control for edge detection and blur estimation *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **20** 699–716
- Erdi Y E et al 2004 The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs *J. Nucl. Med.* **45** 1287–92
- Foster B, Bagci U, Luna B, Dey B, Bishai W, Jain S, Xu Z and Mollura D J 2013 Robust Segmentation and Accurate Target Definition for Positron Emission Tomography Images Using Affinity Propagation 2013 IEEE 10TH International Symposium On Biomedical Imaging (ISBI) pp 1461–4
- Foster B, Bagci U, Xu Z, Dey B, Luna B, Bishai W, Jain S and Mollura D J 2014 Segmentation of PET images for computer-aided functional quantification of tuberculosis in small animal models *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **61** 711–24
- Freeman W T and Adelson E H 1991 The design and use of steerable filters *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* **13** 891–906
- Goshtasby A and Oneill W D 1994 Curve fitting by a sum of gaussians *CVGIP Graph. Model. Image Process.* **56** 281–8
- Hatt M et al 2017 Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: report of AAPM task group No. 211 *Med. Phys.* **44** e1–42 12124
- Huerga C, Castro P, Corredoira E, Coronado M, Delgado V and Guibelalde E 2017 Denoising of PET images by context modelling using local neighbourhood correlation *Phys. Med. Biol.* **62** 633–51
- Huerga C, Glaría L, Castro P, Alejo L, Bayón J and Guibelalde E 2018 Segmentation improvement through denoising of PET images with 3D-context modelling in wavelet domain *Phys. Medica* **53** 62–71
- International Commission on Radiation Units and Measurements 1999 ICRU Report 62. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) *J. ICRU* **1** 52
- Li L, Wang J, Lu W and Tan S 2017 Simultaneous tumor segmentation, image restoration, and blur kernel estimation in PET using multiple regularizations *Comput. Vis. Image Underst.* **155** 173–94
- Lodge M A, Rahmim A and Wahl R L 2010 Simultaneous measurement of noise and spatial resolution in PET phantom images *Phys. Med. Biol.* **55** 1069–81
- Marichal X, MA W-Y M W-Y and Zhang H Z H 1999 Blur determination in the compressed domain using DCT information *Proceedings 1999 International Conference on Image Processing (Cat. 99CH36348)* 2, 3-70-7803-5467-2
- Marziliano P, Dufaux F, Winkler S and Ebrahimi T 2004 Perceptual blur and ringing metrics: application to JPEG2000 *Signal Process. Image Commun.* **19** 163–72
- Meijering E H W, Niessen W J and Viergever M A 2001 *Quantitative Evaluation of Convolution-Based Methods for Medical Image Interpolation* **5** 111–26
- Morgan T L 2012 Quality Assurance for PET and PET/CT Systems *Health Phys.* **103** 810–1
- Moses W W 2011 Fundamental limits of spatial resolution in PET *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.* **648**
- Riegel A C, Bucci M K, Mawlawi O R, Johnson V, Ahmad M, Sun X, Luo D, Chandler A G and Pan T 2010 Target definition of moving lung tumors in positron emission tomography: correlation of optimal activity concentration thresholds with object size, motion extent, and source-to-background ratio *Med. Phys.* **37** 1742–52
- Rooms F 2002 Estimating image blur in the wavelet domain 2002 IEEE Int. Conf. Acoust. Speech, Signal Process 4IV-4190-IV-4190
- Shaked D and Tadt I 2005 Sharpness measure: towards automatic image enhancement *Proc.—Int. Conf. on Image Processing, ICIP* **1**, 937–40
- Xu Q, Yuan K and Ye D 2011 Respiratory motion blur identification and reduction in ungated thoracic PET imaging *Phys. Med. Biol.* **56** 4481–98
- Zijdenbos A P, Dawant B M, Margolin R A and Palmer A C 1994 Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: method and validation *IEEE Trans. Med. Imaging* **13** 716–24

